

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Anastrozol ratiopharm 1 mg tabletti, kalvopäällysteinen

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 1 mg anastrotsolia.

Apuaineet:

Yhdessä kalvopäällysteisessä tabletissa on 93 mg laktoosimonohydraattia (ks. kohta 4.4).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

Valkoinen, pyöreä, kaksoiskupera, kalvopäällysteinen tabletti, jonka toiselle puolelle on uurrettu merkintä "ANA" ja "1".

### 4. KLIINiset TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Anastrozol ratiopharm 1 mg kalvopäällysteiset tabletit on tarkoitettu:

- Pitkälle edenneen, hormonireseptoriposiitiivisen rintasyövän hoitoon postmenopausaalisilla naisilla.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

##### Annostus

Suositusannos aikuisille ja myös ikääntyneille potilaille on yksi 1 mg:n tabletti kerran päivässä.

##### Erityispotilasryhmät

###### *Pediatriset potilaat*

Anastrotsolia ei suositella käytettäväksi lapsille eikä nuorille, sillä tiedot tämän lääkeaineen tehosta ja turvallisuudesta kyseisen ikäryhmän hoidossa ovat puutteelliset (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

###### *Munuaisten vajaatoiminta*

Annoksen muuttamista ei suositella potilaille, joilla on lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta. Varovaisuuteen on kuitenkin syytä anettaessa anastrotsolia potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

###### *Maksan vajaatoiminta*

Annoksen muuttamista ei suositella potilaille, joilla on lievä maksan vajaatoiminta. Varovaisuuteen on kuitenkin syytä hoidettaessa potilaita, joilla on kohtalainen tai vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.4).

##### Antotapa

Anastrozol ratiopharm 1 mg kalvopäällysteiset tabletit otetaan suun kautta.

### 4.3 Vasta-aiheet

Anastrozol ratiopharm on vasta-aiheinen:

- raskaana olevilla tai imettävillä naisilla
- potilailla, joilla on tunnettu yliherkkyys anastrotsolille tai jollekin tämän valmisteen sisältämistä apuaineista (lueteltu kohdassa 6.1).

### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

#### Yleistä

Anastrotsolia ei pidä käyttää premenopausaalisten naisten hoidossa. Menopausi on määritettävä biokemiallisin menetelmin (luteinisoivan hormonin [LH], follikkelia stimuloivan hormonin [FSH] ja/tai estradiolipitoisuudet) kaikilta potilailta, joiden menopausaalinen status ei ole täysin selvä. Anastrotsolin ja LHRH-analogien samanaikaista käyttöä tukevaa tietoa ei ole.

Tamoksifeenia tai estrogeenia sisältävien hoitojen käyttöä yhdessä anastrotsolin kanssa olisi vältettävä, sillä tällaiset yhdistelmät saattavat vähentää farmakologista vaikutusta (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).

#### Vaikutukset luun mineraalitiheyteen

Koska anastrotsoli vähentää elimistössä kiertävän estrogeenin määrää, se saattaa johtaa luun mineraalitiheyden pienenemiseen, mikä puolestaan voi suurentaa murtumariskiä (ks. kohta 4.8)

Osteoporoosia sairastavien naisten sekä osteoporoosiriskiryhmään kuuluvien naisten luun mineraalitiheys olisi määritettävä hoidon alussa sekä säännöllisesti sen jälkeen. Osteoporoosin asianmukainen hoito tai ennaltaehkäisy olisi tarvittaessa aloitettava ja tilannetta seurattava huolellisesti. Spesifiset hoidot (kuten bifosfonaattilääkitys) saattavat pysäyttää anastrotsolin aiheuttaman luun mineraalitiheyden vähenemisen postmenopausaalisilla naisilla, ja sitä olisi siksi harkittava (ks. kohta 4.8.).

#### Maksan vajaatoiminta

Anastrotsolin käyttöä ei ole tutkittu kohtalaista tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla rintasyöpäpotilailla. Altistuminen anastrotsolille saattaa nousta tavallista suuremmaksi maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (ks. kohta 5.2). Anastrotsolin käytössä kohtalaista tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa on näin ollen noudatettava varovaisuutta (ks. kohta 4.2). Hoidon tulisi perustua jokaisen potilaan yksilölliseen riski-hyötysuhteen arviointiin.

#### Munuaisten vajaatoiminta

Anastrotsolin käyttöä ei ole tutkittu vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla rintasyöpäpotilailla. Altistuminen anastrotsolille ei lisäännä vaikean munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä (glomerulusten suodatusnopeus < 30 ml/min; ks. kohta 5.2). Varovaisuutta on kuitenkin noudatettava annettaessa anastrotsolia vaikeasta munuaisten vajaatoiminnasta kärsiville potilaille (ks. kohta 4.2).

#### Pediatriset potilaat

Anastrotsolia ei suositella käytettäväksi lapsille ja nuorille, koska turvallisuutta ja tehoa ei ole tutkittu tällä potilasryhmällä (ks. kohta 5.1).

Anastrotsolia ei tule käyttää kasvuhormonihoidon lisänä pojille, joilla on kasvuhormonin puutos. Keskeisessä kliinisessä tutkimuksessa tehoa ei pystytty osoittamaan eikä turvallisuutta todentamaan (ks. kohta 5.1). Koska anastrotsoli pienentää estradiolipitoisuutta, anastrotsolia ei saa käyttää kasvuhormonihoidon lisänä tytöille, joilla on kasvuhormonin puutos. Tietoa pitkäaikaiskäytön turvallisuudesta lapsilla ja nuorilla ei ole saatavilla.

#### Laktoosiyliherkkyys

Tämä lääkevalmiste sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi imeytymishäiriö, ei tule

käyttää tätä lääkettä.

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

Anastrotsoli estää CYP 1A2, 2C8/9 ja 3A4 -entsyymejä *in vitro*. Antipyriinillä (eli fenatsonilla) ja varfariinilla tehdyt kliiniset tutkimukset ovat osoittaneet, ettei anastrotsoli merkittävästi estä antipyriinin tai R- ja S-varfariinin metaboliaa 1 mg:n annoksella. Tämä tarkoittaa, että anastrotsolin samanaikainen käyttö muiden lääkevalmisteiden kanssa ei todennäköisesti aiheuta kliinisesti merkitseviä sytokromi P450-välitteisiä yhteisvaikutuksia.

Anastrotsolin metaboliaa sääteleviä entsyymejä ei ole tunnistettu. Simetidiinillä, joka on heikko ja epäspesifi CYP-entsyymien estäjä, ei ollut vaikutusta anastrotsolipitoisuuksiin plasmassa. Voimakkaiden CYP-inhibiittoreiden mahdollinen vaikutus on tuntematon.

Kliinisten lääketutkimusten turvallisuustietokannasta ei ole löydettävissä viitteitä kliinisesti merkittävistä yhteisvaikutuksista potilailla, jotka olivat käyttäneet anastrotsolia samanaikaisesti yleisesti määrättävien, ns. tavallisten reseptilääkkeiden kanssa. Bisfosfonaattien kanssa ei ole ilmennyt kliinisesti merkitseviä yhteisvaikutuksia (ks. kohta 5.1).

Tamoksifeenia tai estrogeenia sisältävien hoitojen käyttöä yhdessä anastrotsolin kanssa olisi vältettävä, sillä tällaiset yhdistelmät saattavat vähentää farmakologista vaikutusta (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

#### **4.6 Fertilitteetti, 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 lainkaan haitallista vaikutusta tai on vain vähäinen vaikutus potilaan kykyyn ajaa autoa tai käyttää koneita.

Voimattomuutta ja uneliaisuutta on kuitenkin raportoitu anastrotsolin käytön yhteydessä ja varovaisuutta on siksi noudatettava ajettaessa autoa tai käytettäessä koneita, jos tällaisia oireita esiintyy.

#### **4.8 Haittavaikutukset**

Seuraavassa taulukossa esitetään kliinisissä tutkimuksissa, markkinoille tulon jälkeisissä tutkimuksissa sekä spontaanihaittavaikutusilmoitusten perusteella kerätyt haittavaikutustiedot. Jos muuta ei mainita, perustuvat esiintyvyyksiluvut 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 ”Anastrozole, Tamoxifen, Alone or in Combination” -tutkimus).

Seuraavassa taulukossa luetellut haittavaikutukset on luokiteltu esiintyvyytensä ja elinjärjestelmänsä mukaan. Esiintyvyydet on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ),

melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$  ja  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$  ja  $< 1/1\ 000$ ) ja hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ ). Yleisimmin raportoidut haittavaikutukset ovat olleet päänsärky, kuumat aallot, pahoinvointi, ihottumat, nivelkivut, nivelten jäykkyys, niveltulehdus ja voimattomuus.

**Taulukko 1:** Haittavaikutukset kohde-elinjärjestelmän ja yleisyyden mukaan

Kohde-elinjärjestelmä	Esiintymistiheys	Haittavaikutus
Aineenvaihdunta ja ravitseminen	Yleinen ( $\geq 1/100$ ja $< 1/10$ )	Ruokahaluttomuus Hyperkolesterolemia
Hermosto	Hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ )	Päänsärky
	Yleinen ( $\geq 1/100$ ja $< 1/10$ )	Uneliaisuus Rannekanavaoireyhtymä*
Verisuonisto	Hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ )	Kuumat aallot
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ )	Pahoinvointi
	Yleinen ( $\geq 1/100$ ja $< 1/10$ )	Ripuli Oksentelu
Maksa ja sappi	Yleinen ( $\geq 1/100$ ja $< 1/10$ )	Alkaalisen fosfaatin, alaniiniaminotransferaasin ja aspartaatti-aminotransferaasin suurentunut pitoisuus
	Melko harvinainen ( $\geq 1/1000$ ja $< 1/100$ )	Bilirubiinin ja gamma-GT:n suurentunut pitoisuus Hepatiitti
Iho ja ihonalainen kudos	Hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ )	Ihottumat
	Yleinen ( $\geq 1/100$ ja $< 1/10$ )	Hiusten oheneminen (alopesia) Allergiset reaktiot
	Melko harvinainen ( $\geq 1/1000$ ja $< 1/100$ )	Urtikaria
	Harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ja $< 1/1000$ )	Erythema multiforme Anafylaksian kaltaiset reaktiot Kutaaninen vaskuliitti (mukaan lukien joitakin raportteja Henoch-Schönleinin purppurasta)**
	Hyvin harvinainen ( $\leq 1/10\ 000$ )	Stevens-Johnsonin oireyhtymä Angioedeema
Luusto, lihakset ja sidekudos	Hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ )	Nivelkivut/nivelten jäykkyys Artriitti Osteoporoosi
	Yleinen ( $\geq 1/100$ ja $< 1/10$ )	Luustokivut
	Melko harvinainen ( $\geq 1/1000$ ja $< 1/100$ )	Napsusormisuus
Sukupuolielimet ja rinnat	Yleinen ( $\geq 1/100$ ja $< 1/10$ )	Emättimen kuivuus Verenvuodot emättimestä***
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ )	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 luokkana voidaan piste-estimoinnin avulla saadun pahimman mahdollisen pisteluvun perusteella pitää ”harvinainen” ( $\geq 0,01\ %$  ja  $< 0,1\ %$ ).

\*\*\* 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, on lisätutkimusten tarvetta harkittava.

Seuraavassa taulukossa esitetään ennalta määriteltyjen haittatapahtumien esiintymistiheydet 68 kk:n mediaaniseuranta-ajan jälkeen ATAC-tutkimuksessa ja mahdollisesta syy-seuraussuhteesta riippumatta. Taulukko sisältää haittatapahtumat, joita on ilmoitettu potilailla sekä tutkimushoidon aikana että 14 vuorokauden kuluessa tutkimushoidon lopettamisesta.

**Taulukko 2: ATAC-tutkimuksessa ennalta määritellyt haittavaikutukset**

Haittavaikutukset	anastrotsoli (n = 3 092)	tamoksifeeni (n = 3 094)
Kuumat aallot	1 104 (35,7 %)	1 264 (40,9 %)
Nivelkivut/nivelten jäykkyys	1 100 (35,6 %)	911 (29,4 %)
Mielialan vaihtelut	597 (19,3 %)	554 (17,9 %)
Väsymys/voimattomuus	575 (18,6 %)	544 (17,6 %)
Pahoinvointi/oksentelu	393 (12,7 %)	384 (12,4 %)
Murtumat	315 (10,2 %)	209 (6,8 %)
Murtumat: Selkäranka, lonkka ja ranne/värttinäluu	133 (4,3 %)	91 (2,9 %)
Ranne/värttinäluu	67 (2,2 %)	50 (1,6 %)
Selkäranka	43 (1,4 %)	22 (0,7 %)
Lonkka	28 (0,9 %)	26 (0,8 %)
Kaihi	182 (5,9 %)	213 (6,9 %)
Emätinverenvuoto	167 (5,4 %)	317 (10,2 %)
Iskeeminen kardiovaskulaarinen sairaus	127 (4,1 %)	104 (3,4 %)
Angina pectoris	71 (2,3 %)	51 (1,6 %)
Myokardiaalinen infarkti	37 (1,2 %)	34 (1,1 %)
Sepelvaltimotauti	25 (0,8 %)	23 (0,7 %)
Myokardiaalinen iskemia	22 (0,7 %)	14 (0,5 %)
Emätinerite	109 (3,5 %)	408 (13,2 %)
Laskimon tromboembolinen tapahtuma	87 (2,8 %)	140 (4,5 %)
Syvä laskimon tromboembolinen tapahtuma (DVT), myös keuhkoembolia (PE)	48 (1,6 %)	74 (2,4 %)
Iskeeminen aivoverisuonitapahtuma	62 (2,0 %)	88 (2,8 %)
Endometriumin syöpä	4 (0,2 %)	13 (0,6 %)

Murtumien ilmaantuvuus oli 22/1 000 potilasvuotta anastrotsolilla ja 15/1 000 potilasvuotta tamoksifeeniryhmässä, kun seuranta-ajan mediaani oli 68 kuukautta. Murtumien esiintyvyys anastrotsolilla oli samaa luokkaa kuin samanikäisessä postmenopausaalisessa populaatiossa yleensä. Osteoporoosin esiintyvyys oli 10,5 % anastrotsolilla hoidetuilla potilailla ja 7,3 % tamoksifeenilla hoidetuilla potilailla.

Ei ole selvitetty, johtuivatko ATAC-tutkimuksessa anastrotsolia saaneilla potilailla esiintyneet murtumat ja osteoporoositapaukset anastrotsolista, tamoksifeenin mahdollisesta suojaavasta vaikutuksesta tai molemmista.

#### 4.9 Yliannostus

Kliinistä kokemusta tahattomista yliannoksista on vain rajallisesti. Eläinkokeissa anastrotsolilla on todettu vähäinen akuutti toksisuus. Kliinisiä tutkimuksia on tehty vapaaehtoisille, terveille miehille 60 mg:n kerta-annoksiin saakka sekä postmenopausaalisille pitkälle edennyttä rintasyöpää sairastaville naisille 10 mg:n saakka annettuna kerran päivässä; nämä annokset olivat hyvin siedettyjä. Hengenvaarallisia oireita aiheuttavaa anastrotsolin kerta-annosta ei ole määritetty. Spesifistä

antidoottia ei ole ja hoito on oireiden mukaista.

Yliannostuksen hoidossa tulee ottaa huomioon mahdollisuus, että potilas on ottanut useita lääkkeitä. Oksentelu voidaan indusoida jos potilas on virkeä. Dialyysistä voi olla apua, koska anastrotsoli sitoutuu vähäisessä määrin seerumin proteiineihin. Yleinen tukihoido, johon kuuluu elintoimintojen 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 potenti ja erittäin selektiivinen ei-steroidirakenteinen aromataasi-inhibiittori. Postmenopausaalisilla naisilla estradiolia muodostuu ensisijaisesti androsteenidionin muuttuessa estroniksi aromataasientsyymikompleksin katalysoimana perifeerisissä kudoksissa. Estroni muuttuu edelleen estradioliksi. On osoitettu, että seerumissa kiertävän estradiolipitoisuuden pieneneminen on eduksi naisille, joilla on rintasyöpä. Postmenopausaalisilla naisilla 1 mg:n päiväannos anastrotsolia aiheutti yli 80 %:n estradiolipitoisuuden pienenemisen mitattuna hyvin herkällä analyysimenetelmällä. Anastrotsolilla ei ole progesterogeenistä, androgeenistä eikä estrogeenistä vaikutusta.

Anastrotsolin päiväannoksilla aina 10 mg:aan saakka ei ole vaikutusta kortisolin eikä aldosteronin eritykseen mitattuna ennen adrenokortikotropiinirasituskoetta (ACTH) tai sen jälkeen. Kortikoidilisää ei sen vuoksi tarvita hoidon aikana.

#### Kliininen teho ja turvallisuus

##### Pitkälle edennyt rintasyöpä

*Ensilinjan hoito vaihdevuodet ohittaneilla naisilla, joilla on pitkälle edennyt rintasyöpä*

Kaksi kaksoissokkoutettua kontrolloitua kliinistä tutkimusta, joissa oli samanlainen tutkimusasetelma (Tutkimus 1033IL/0030 ja tutkimus 1033IL/0027) toteutettiin anastrotsolin tehon arvioimiseksi tamoksifeeniin verrattuna ensilinjan hoitona hormonireseptoriposiitivisessä tai hormonireseptoristatukseltaan tuntemattomassa, paikallisesti edenneessä tai metastasoituneessa rintasyövässä postmenopausaalisilla naisilla. Yhteensä 1 021 potilaista satunnaistettiin saamaan joko 1 mg anastrotsolia kerran vuorokaudessa tai 20 mg tamoksifeenia kerran vuorokaudessa. Ensisijaiset päätetapahtumat molemmissa tutkimuksissa olivat aika kasvaimen etenemiseen, objektiiviset tuumorin vasteluvut sekä lääkehoidon turvallisuus.

Ensisijaisten päätetapahtumien osalta tutkimuksessa 10311L/0030 anastrotsolilla oli kliinisesti merkitsevä etu tamoksifeeniin verrattuna ajassa tuumorin etenemiseen (riskisuhde [HR]: 1,42; 95 %:n luottamusväli: 1,11 - 1,82; keskimääräinen aika taudin etenemiseen: 11,1 kuukautta anastrotsolilla ja 5,6 kuukautta tamoksifeenilla,  $p = 0,006$ ). Objektiiviset tuumorin vasteluvut olivat samanlaiset anastrotsolilla ja tamoksifeenilla. Tutkimus 1033IL/0027 osoitti samanlaiset objektiiviset tuumorivasteluvut ja yhtä pitkät ajat taudin etenemiseen anastrotsolilla ja tamoksifeenilla. Toissijaisista päätetapahtumista saadut tulokset tukivat ensisijaisista päätetapahtumista saatuja tuloksia. Kuolemantapauksia oli liian vähän molemmissa ryhmissä, jotta voitaisiin vetää johtopäätöksiä kokonaisuutensa.

*Toisen linjan hoito vaihdevuodet ohittaneilla naisilla, joilla on pitkälle edennyt rintasyöpä*

Anastrotsolin käyttöä tutkittiin kahdessa kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa (tutkimukset 0004 ja 0005) vaihdevuodet ohittaneilla naisilla, joilla oli pitkälle edennyt rintasyöpä ja joiden sairaus oli edennyt pitkälle edenneen tai varhaisvaiheen rintasyövän hoitoon annetun tamoksifeenihoidon jälkeen.

Yhteensä 764 potilasta satunnaistettiin saamaan joko 1 mg:n tai 10 mg:n annokset anastrotsolia kerran vuorokaudessa tai 40 mg megestroliasetaattia 4 kertaa vuorokaudessa. Aika sairauden etenemiseen ja objektiivinen vasteluku olivat tutkimusten ensisijaisia tehomuuttujia. Pitkään jatkuneiden (yli 24 viikkoa) sairauden stabiilivaiheiden lukumäärät, sairauden etenemisnopeudet ja eloonjäämisten määrät laskettiin myös. Kummassakaan tutkimuksessa ei ollut merkitseviä eroja hoitoryhmien välillä minkään tehomuuttujan suhteen.

#### *Luun mineraalitiheys (BMD)*

Faasi III/IV SABRE-tutkimuksessa 234 hormonireseptoripositiivista 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 mineraalikalvon hallitsemiseksi postmenopausaalisilla naisilla joilla on varhaisvaiheen rintasyöpä ja joille aiotaan aloittaa anastrotsolilääkitys.

#### *Pediatriset 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. Anastrotsolihoitoon mahdollisista pitkäaikaisvaikutuksista lapsilla ja nuorilla ei ole olemassa tietoa (ks. myös kohta 5.3)

Euroopan lääkevirasto (EMA) on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset anastrotsolin käytöstä yhden tai useamman pediatrisen populaation alaryhmän hoidossa kasvuhormonin puutoksen (GHD), testotoksikoosin, gynekomastian ja McCune-Albrightin oireyhtymän aiheuttaman lyhytkasvuisuuden yhteydessä (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. Kasvuun liittyvissä parametreissa, kuten aikuisiän ennustetussa pituudessa, todellisessa pituudessa, pituuden standardipolkeamassa (SDS, standard deviation score) ja kasvunopeudessa ei havaittu tilastollisesti merkitsevää eroa lumelääkkeeseen verrattuna. 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 taipumusta pienempään luun mineraalitiheyteen kuin lumelääkeryhmässä.

### *Testotoksikoosi*

Avoimessa, ei-vertailevassa monikeskustutkimuksessa arvioitiin 14:ää familiaalista pojan ennenaikaista 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 80:aa 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 farmakokineettinen tutkimus, jossa anastrotsolia annettiin toistuvasti 1 mg:n annoksin kerran vuorokaudessa 36 puberteetti-ikäiselle pojalle, joilla oli ollut gynekomastia korkeintaan 12 kuukautta. Toissijaiset tavoitteet olivat sellaisten potilaiden osuuden määrittäminen, joilla laskennallinen molempien rintojen yhdistetty gynekomastian tilavuus laski vähintään 50 % ensimmäisen hoitopäivän ja 6 kuukautta kestäneen hoidon päättymisen välisenä aikana, sekä siedettävyyden ja turvallisuuden arviointi. Rintojen kokonaistilavuuden pienenemistä vähintään 50 %:lla havaittiin 56 %:lla (20/38) pojista tutkimuksen päättymishetkellä (6 kk:n hoidon jälkeen).

### *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 sellaisten potilaiden osuuteen, jotka täyttivät määritellyt kriteerit suhteessa verenvuotoihin emättimestä, luustoikään ja kasvunopeuteen.

Hoidon aikana ei havaittu tilastollisesti merkitsevää muutosta sellaisten päivien esiintymistiheydessä, jolloin ilmeni emättimen verenvuotoa. Tannerin asteikolla (Tanner Staging) keskimääräisessä munasarjojen tai kohdun koossa ei ollut kliinisesti merkittäviä muutoksia. Lähtötilanteeseen verrattuna luun ikääntymisnopeudessa ei hoidon aikana havaittu tilastollisesti merkitsevää muutosta. Kasvunopeus (cm/vuosi) väheni merkitsevästi ( $p < 0,05$ ) hoitoa edeltäneestä tilanteesta 0-12 kuukauden jakson ajan ja hoitoa edeltäneestä tilanteesta jälkimmäiseen 6 kuukauden jaksoon verrattuna (kuukaudet 7-12).

## **5.2 Farmakokinetiikka**

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. Tällä imeytymisnopeuden vähäisellä muutoksella ei odoteta olevan kliinisesti merkitsevää vaikutusta plasman vakaan tilan pitoisuuteen, kun 1 mg:n anastrotsolitabletteja otetaan kerran vuorokaudessa. Noin 90–95 % anastrotsolin vakaan tilaan pitoisuudesta plasmassa saavutetaan seitsemän vuorokausiannoksen jälkeen, ja lääkkeen kertyminen on kolmin- tai nelinkertaista. Ei ole näyttöä siitä, että anastrotsolin farmakokineettiset parametrit riippuisivat ajasta tai annoksesta.

Anastrotsolin farmakokinetiikka on riippumaton potilaan iästä postmenopausaalisilla naisilla.

Anastrotsolista vain 40 % sitoutuu plasman proteiineihin

Anastrotsoli eliminoituu hitaasti ja lääkkeen 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, joka ei inhiboi aromataasia.

#### Munuaisten tai maksan vajaatoiminta

Suun kautta otetun anastrotsolin näennäinen puhdistuma (CL/F) oli noin 30 % alhaisempi vapaaehtoisilla koehenkilöillä, joilla oli stabiili maksakirroosi, kuin verrokeilla (tutkimus 1033IL/0014). Anastrotsolipitoisuudet plasmassa olivat kuitenkin maksakirroosia sairastavilla vapaaehtoisilla koehenkilöillä vastaavan pitoisuusalueen sisällä kuin muihin tutkimuksiin osallistuneilla, maksansa suhteen terveillä henkilöillä. Pitkäaikaisissa tehotutkimuksissa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla havaitut anastrotsolipitoisuudet plasmassa olivat sellaisen anastrotsolipitoisuusalueen sisällä, jota havaittiin myös potilailla, joilla ei ollut maksan vajaatoimintaa.

Tutkimuksessa 1033IL/0018 suun kautta otetun anastrotsolin näennäinen puhdistuma (CL/F) ei eronnut normaalista sellaisilla vapaaehtoisilla tutkittavilla, joilla oli vaikea munuaisten vajaatoiminta (GFR < 30 ml/min). Tämä tulos on yhdenmukainen sen tiedon kanssa, että anastrotsoli eliminoituu pääasiassa metaboloitumalla. Pitkäaikaisissa tehotutkimuksissa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla havaitut anastrotsolipitoisuudet plasmassa olivat vastaavalla pitoisuusalueella kuin sellaisilla potilailla, joilla ei ollut munuaisten vajaatoimintaa. Anastrotsolin annossa on noudatettava varovaisuutta, jos potilaalla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

#### Pediatriset potilaat

Anastrotsoli imeytyi nopeasti, jakautui laajalti ja eliminoitui hitaasti 10 - 17-vuotiailla pojilla, joilla oli murrosiän gynekomastia. Puoliintumisaika oli noin kaksi vuorokautta. 3-10-vuotiailla tytöillä puhdistuma oli heikompaa ja altistus suurempaa kuin heitä vanhemmilla pojilla. Anastrotsolin jakaantuminen oli tytöillä laajaa ja eliminoituminen hidasta.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Prekliiniset, farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta, karsinogeenisuutta sekä lisääntymistoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan tämän lääkkeen käyttöaiheiden piiriin kuuluville ihmisille.

#### Akuutti toksisuus

Eläintutkimuksissa akuuttia toksisuutta todettiin vain suurilla annoksilla. Jyrsijöillä tehdyissä akuutin toksisuuden tutkimuksissa anastrotsolin keskimääräinen tappava oraalinen annos oli suurempi kuin 100 mg/kg/vrk ja tappava intraperitoneaalinen annos suurempi kuin 50 mg/kg/vrk. Koirilla tehdyissä oraalisen akuutin toksisuuden tutkimuksissa keskimääräinen tappava annos oli suurempi kuin 45 mg/kg/vrk.

#### Krooninen toksisuus

Eläintutkimuksissa haittavaikutuksia nähtiin vain suurilla annoksilla.

Moniannostoksisuustutkimuksissa käytettiin rotia ja koiria. Vaikutuksettomia annostasoja ei saatu anastrotsolin toksisuustutkimuksissa, mutta havaitut vaikutukset alhaisilla annoksilla (1 mg/kg/vrk) ja keskisuurilla annoksilla (koiralla 3 mg/kg/vrk; rotalla 5 mg/kg/vrk) liittyivät joko anastrotsolin farmakologisiin tai entsyymejä indusoiviin ominaisuuksiin, eikä niihin liittynyt merkittäviä toksisia tai degeneratiivisia muutoksia.

#### Mutageenisuus

Geneettisten toksisuustutkimusten mukaan anastrotsoli ei ole mutageeninen eikä klastogeeninen.

#### Lisääntymistoksisuus

Hedelmällisyystutkimuksissa vasta vieroitetuille urosrotille annettiin suun kautta 50 tai 400 mg/ml anastrotsolia juomavedessä kymmenen viikon ajan. Mitatut keskimääräiset pitoisuudet plasmassa

olivat 44,4 ( $\pm$  14,7) ng/ml ja 165 ( $\pm$  90) ng/ml. Aine vaikutti haitallisesti paritteluun kummassakin ryhmässä, mutta hedelmällisyyden aleneminen oli ilmeistä vain annoksella 400 mg/ml. Hedelmällisyyden aleneminen oli ohimenevää, sillä kaikki parittelu- ja hedelmällisyysparametrit olivat samanlaisia kuin verrokkiryhmässä yhdeksän viikon lääkkeettömän jakson jälkeen.

Anastrotsolin oraalinen annostelu naarasrotille lisäsi infertiliteettiä huomattavasti annoksella 1 mg/kg/vrk ja lisäsi preimplantaatiohävikkiä annoksella 0,02 mg/kg/vrk. Nämä vaikutukset ilmenivät sellaisella annostasolla, jolla on kliinistä merkitystä. Vaikutusta ihmisiin ei voida pois sulkea. Nämä vaikutukset liittyivät yhdisteen farmakologisiin ominaisuuksiin, ja ne palautuivat täysin viiden viikon lääkkeettömän jakson jälkeen.

Anastrotsolin oraalinen 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 annettiin rotille (aikana 17. raskauspäivä – 22. päivä 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, naarailla kohdun stromaaliin polyppeihin sekä vain suurilla annoksilla (25 mg/kg/vrk) kilpirauhasadenoomiin koirasrotilla. Nämä muutokset ilmenivät annoksilla, jotka ovat 100 kertaa suuremmat kuin ihmisillä käytettävät hoitoannokset, joten niitä ei pidetä kliinisesti merkittävänä anastrotsolia saavien potilaiden hoidossa.

Kahden vuoden onkogeneisuustutkimuksessa hiirillä ilmaantui hyvänlaatuisia munasarjakasvaimia sekä muutoksia sairastuvuudessa eri lymforetikulaarisiin kasvaimiin (vähemmän histiosyyttisiä sarkoomia naarailla ja suurempi lymfoomakuolleisuus). Näiden muutosten katsotaan olevan hiirille spesifisiä aromataasi-inhibition vaikutuksia eikä niillä siten ole kliinistä merkitystä anastrotsolia saavien potilaiden hoidossa.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### Tabletin ydin

Laktoosimonohydraatti  
Natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A)  
Povidoni (K31) (E1201)  
Magnesiumstearaatti (E572)

#### Kalvopäällyste

Makrogoli 400  
Hypromelloosi (E464)  
Titaanidioksidi (E171)

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kestoaika**

4 vuotta.

### **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysohjeita.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

Pahvikotelo, jossa PVC/PE/PVDC/Alumiini -läpipainopakkaus, jossa 10, 28, 30, 50, 90, 90 (3 x 30), 98 tai 100 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle (ja muut käsittelyohjeet)**

Ei erityisvaatimuksia.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

ratiopharm GmbH, Ulm, Saksa

## **8. MYYNTILUVAN NUMEROT**

22197

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

25.03.2008

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

9.8.2012