



ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА (информация для специалистов)

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

АНАСТРОЗОЛ, 1 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Анастрозол, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Каждая таблетка содержит: *действующее вещество*: анастрозол – 1 мг.

Вспомогательные вещества, наличие которых нужно учитывать в составе препарата:

каждая таблетка содержит лактозы моногидрат (см. раздел 4.4).

Полный список вспомогательных веществ см. в пункте 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, белого или почти белого цвета, круглые, двояковыпуклые. На поверхности таблеток допускается шероховатость пленочного покрытия.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

Лечение распространенного гормон-положительного рака молочной железы у женщин в постменопаузе.

Адъювантная терапия раннего гормон-положительного рака молочной железы у женщин в постменопаузе.

Адъювантная терапия раннего гормон-положительного рака молочной железы у женщин в постменопаузе после терапии тамоксифеном в течение 2-3 лет.

4.2 Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Суточная доза для взрослых, включая пожилых, составляет 1 мг 1 раз в сутки.

При терапии раннего гормон-положительного рака молочной железы у женщин в постменопаузе рекомендуемая продолжительность адъювантного гормонального лечения составляет 5 лет.

Особые группы пациентов

Почечная недостаточность

У пациентов с нарушением функции почек легкой и умеренной степени корректировка дозы не требуется. У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью принимать анастрозол следует с осторожностью (см. разделы 4.4 и 5.2).

Печеночная недостаточность

У пациентов с нарушением функции печени легкой степени корректировка дозы не требуется. У пациентов с умеренной и тяжелой печеночной недостаточностью принимать анастрозол следует с осторожностью (см. разделы 4.4).

Дети

Не рекомендуется применять анастрозол детям из-за отсутствия данных относительно безопасности и эффективности (см. раздел 4.4 и 5.1).

Способ применения

Принимать анастрозол следует внутрь. Таблетка проглатывается целиком, запивая водой. Рекомендовано применение в одно и то же время.

4.3 Противопоказания

- Гиперчувствительность к анастрозолу или любому из вспомогательных веществ, перечисленным в разделе 6.1.
- Беременность;
- Период лактации.

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

Общие

Анастрозол не должен использоваться у женщин в пременопаузе. Наступление менопаузы необходимо подтверждать биохимически (лютеинизирующий гормон [ЛГ], фолликулостимулирующий гормон [ФСГ] и/или уровни эстрадиола) в случае сомнений в гормональном статусе пациентки. Нет данных для поддержания использования анастрозола с аналогами РФЛГ.

Следует избегать совместного применения тамоксифена или эстрогенсодержащих препаратов одновременно с анастрозолом, поскольку это может снизить его фармакологическое действие (см. разделы 4.5 и 5.1).

Влияние на минеральную плотность костной ткани

Поскольку анастрозол снижает уровень эстрогенов в крови, это может привести к снижению минеральной плотности костей с возможным последующим увеличением риска переломов (см. раздел 4.8).

У женщин с остеопорозом или с риском развития остеопороза необходимо оценивать минеральную плотность костной ткани в начале лечения и через определенные промежутки времени. Лечение или профилактику остеопороза следует начинать по мере необходимости и под тщательным наблюдением врача. Может рассматриваться использование определенных методов лечения, например, прием бисфосфонатов, которые могут остановить дальнейшую потерю минералов в костной ткани, вызванную анастрозолом у женщин в постменопаузе (см. раздел 4.8).

Печеночная недостаточность

Нет данных о применении анастрозола у пациенток с раком молочной железы и с умеренной или тяжелой печеночной недостаточностью. Воздействие анастрозола может быть увеличено у пациентов с печеночной недостаточностью (см. раздел 5.2); необходимо с осторожностью назначать терапию анастрозолом пациентам с умеренной и тяжелой печеночной недостаточностью (см. раздел 4.2). Лечение должно основываться на оценке соотношения «польза-риск» в каждом случае.

Почечная недостаточность

Нет данных о применении анастрозола у пациентов с раком молочной железы и с тяжелой почечной недостаточностью. Воздействие анастрозола не увеличивается у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (скорость клубочковой фильтрации <30 мл/мин, см. раздел 5.2); необходимо с осторожностью назначать терапию анастрозолом пациентам с тяжелой почечной недостаточностью (см. раздел 4.2).

Дети

Не рекомендуется назначать анастрозол детям и подросткам из-за отсутствия данных эффективности и безопасности его применения у данной категории населения (см. раздел 5.1).

Анастрозол не должен применяться у мальчиков с дефицитом гормона роста в дополнение к терапии гормонами роста. В решающем клиническом исследовании не была установлена эффективность и безопасность (см. раздел 5.1). Поскольку

анастрозол снижает уровни эстрадиола, анастрозол не следует использовать у девочек с дефицитом гормона роста в дополнение к лечению гормонами роста. Долгосрочные данные по безопасности у детей и подростков отсутствуют.

Гиперчувствительность к лактозе

В составе данного лекарственного препарата содержится лактоза. Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы лопарей или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать этот препарат.

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Анастрозол ингибирует CYPs 1A2, 2C8/9 и 3A4 *in vitro*. Клинические исследования с антипирином и варфарином показали, что анастрозол в дозе 1 мг существенно не ингибирует метаболизм антипирина и R- и S-варфарина, что указывает на то, что совместное применение анастрозола с другими лекарственными препаратами, вряд ли приведет к клинически значимым взаимодействиям лекарственных препаратов опосредуемых ферментами CYP.

Ферменты, опосредующие метаболизм анастрозола, не были идентифицированы. Циметидин, слабый, неспецифический ингибитор ферментов CYP, не влиял на концентрацию анастрозола в плазме. Эффект мощных ингибиторов CYP неизвестен.

Обзор базы данных клинических испытаний по безопасности не выявил клинически значимого взаимодействия у пациентов, получавших анастрозол, которые также получали другие обычно назначаемые лекарственные препараты. Не было клинически значимых взаимодействий с бисфосфонатами (см. раздел 5.1).

Следует избегать совместного применения тамоксифена или эстрогенсодержащих терапий с анастрозолом, поскольку это может уменьшить его фармакологическое действие (см. разделы 4.4 и 5.1).

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Данных об использовании анастрозола у беременных женщин нет. Исследования на животных показали репродуктивную токсичность (см. раздел 5.3). Анастрозол противопоказан во время беременности (см. раздел 4.3).

Лактация

Данных об использовании анастрозола в период лактации нет. Анастрозол противопоказан во время грудного вскармливания (см. раздел 4.3).

Фертильность

Влияние анастрозола на фертильность у людей не изучалось. Исследования на животных показали репродуктивную токсичность (см. раздел 5.3).

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Анастрозол не влияет на способность управлять автотранспортом или работу с другими механизмами. Тем не менее, при приеме анастрозола возможны астения и сонливость, таким образом, следует соблюдать осторожность при вождении автотранспорта или при эксплуатации других механизмов.

4.8 Нежелательные реакции

В следующей таблице представлены данные о нежелательных реакциях, полученных из клинических испытаний, постмаркетинговых исследований или спонтанных сообщений. Если не указано иное, частотные категории рассчитывались по числу

нежелательных реакций, о которых сообщалось в большом исследовании III фазы, проведенном у 9 366 женщин в постменопаузе с операбельным раком молочной железы, которым проводилось адъювантное лечение в течение пяти лет (исследование анастрозола, тамоксифена, одного или в комбинации [АТАС]).

Ниже приводятся нежелательные реакции, которые классифицированы в соответствии с частотой развития и классом систем органов. Частота определялась следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$ до $<1/10$); нечасто ($\geq 1/1\,000$ до $<1/100$); редко ($\geq 1/10\,000$ до $<1/1\,000$); очень редко ($<1/10\,000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно). Наиболее частыми нежелательными реакциями были: головная боль, приливы, тошнота, сыпь, артралгия, скованность в суставах, артрит и астения.

Системно-органный класс	Частота	Нежелательные реакции
Нарушения метаболизма и питания	Часто	Анорексия Гиперхолестеринемия
	Нечасто	Гиперкальциемия (с увеличением или без увеличения паратиреоидного гормона)
Психические нарушения	Очень часто	Депрессия
Нарушения со стороны нервной системы	Очень часто	Головная боль
	Часто	Сонливость Туннельный синдром (синдром карпального канала)* Нарушения чувствительности (включая парестезии, потерю вкуса и извращение вкуса)
Нарушения со стороны сосудов	Очень часто	Приливы
Желудочно-кишечные нарушения	Очень часто	Тошнота
	Часто	Диарея Рвота
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Часто	Увеличение щелочной фосфатазы, аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы
	Нечасто	Увеличение гаммаглутаминтрансферазы и билирубина Гепатит
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Очень часто	Сыпь
	Часто	Выпадение волос (алопеция) Аллергические реакции
	Нечасто	Крапивница
	Редко	Мультиформная эритема Анафилактоидная реакция Кожный васкулит (включая некоторые сообщения о пурпуре Шенлейна-Геноха)**
	Очень редко	Синдром Стивенса-Джонсона Ангионевротический отек

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Очень часто	Артралгия/скованность в суставах Артрит Остеопороз
	Часто	Боли в костях Миалгия
	Нечасто	Синдром шелкающего пальца
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	Часто	Вагинальная сухость Вагинальное кровотечение***
Общие нарушения и реакции в месте введения	Очень часто	Астения

* В клинических испытаниях чаще сообщалось о случаях туннельного синдрома у пациентов, получавших лечение анастрозолом, по сравнению с пациентами, получавших лечение тамоксифеном. Однако большинство этих событий имели место у пациентов с идентифицируемыми факторами риска развития заболевания.

** Поскольку кожный васкулит и пурпура Шенлейна-Геноха не наблюдались в исследованиях АТАС, частотную категорию для этих событий можно считать «редкой» ($\geq 0,01\%$ и $<0,1\%$), исходя из наихудшего значения конечной оценки.

*** Вагинальное кровотечение обычно отмечалось, главным образом, у пациенток с распространенным раком молочной железы в первые несколько недель после перехода от существующей гормональной терапии к лечению с помощью анастрозола. Если кровотечение сохраняется, необходима консультация и наблюдение гинеколога.

В таблице ниже представлена предварительная частота развития указанных нежелательных реакций, которые отмечались в исследовании АТАС после медианы наблюдения – 68 месяцев, независимо от причинно-следственной связи, о которых сообщалось у пациентов, получавших пробную терапию и до 14 дней после прекращения пробной терапии.

Нежелательные реакции	Анастрозол (n=3092)	Тамоксифен (n=3094)
Приливы	1104 (35,7%)	1264 (40,9%)
Боль/скованность в суставах	1100 (35,6%)	911 (29,4%)
Расстройства настроения	597 (19,3%)	554 (17,9%)
Усталость/астения	575 (18,6%)	544 (17,6%)
Тошнота и рвота	393 (12,7%)	384 (12,4%)
Переломы	315 (10,2%)	209 (6,8%)
Переломы позвоночника, бедра или запястья/лодыжки	133 (4,3%)	91 (2,9%)
Переломы запястья/лодыжки	67 (2,2%)	50 (1,6%)
Переломы позвоночника	43 (1,4%)	22 (0,7%)
Переломы бедра	28 (0,9%)	26 (0,8%)
Катаракта	182 (5,9%)	213 (6,9%)
Вагинальное кровотечение	167 (5,4%)	317 (10,2%)
Ишемические сердечно-сосудистые заболевания	127 (4,1%)	104 (3,4%)
Стенокардия	71 (2,3%)	51 (1,6%)
Инфаркт миокарда	37 (1,2%)	34 (1,1%)
Заболевание коронарной артерии	25 (0,8%)	23 (0,7%)
Ишемия миокарда	22 (0,7%)	14 (0,5%)
Выделения из влагалища	109 (3,5%)	408 (13,2%)

Любое венозное тромбоэмболическое событие	87 (2,8%)	140 (4,5%)
Случаи тромбоэмболии глубоких вен, включая ТЭЛА (тромбоэмболия легочной артерии)	48 (1,6%)	74 (2,4%)
Ишемические нарушения мозгового кровообращения	62 (2,0%)	88 (2,8%)
Рак эндометрия	4 (0,2%)	13 (0,6%)

Частота переломов в группах анастрозола и тамоксифена составила 22 на 1000 пациенто-лет и 15 на 1000 пациенто-лет соответственно, после медианы наблюдения 68 месяцев. Наблюдаемая частота переломов при применении анастрозола аналогична диапазону, зарегистрированному в сопоставимых по возрасту популяциях в постменопаузе. Частота остеопороза составила 10,5% у пациентов, получавших анастрозол, и 7,3% у пациентов, получавших тамоксифен.

Не было определено, отражают ли показатели переломов и остеопороза, наблюдаемые в исследовании АТАС у пациентов, получающих лечение анастрозолом, защитный эффект тамоксифена, специфический эффект анастрозола или и то, и другое.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза-риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств-членов Евразийского экономического союза.

Республика Беларусь

220037, Минск, Товарищеский пер., 2а

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Телефон отдела фармаконадзора: +375 (17) 242-00-29; факс: +375 (17) 242-00-29

Эл. почта: rcpl@rceth.by, rceth@rceth.by

<https://www.rceth.by>

4.9 Передозировка

Существует ограниченный клинический опыт случайной передозировки. В исследованиях на животных анастрозол продемонстрировал низкую острую токсичность. Клинические испытания проводились с различными дозами анастрозола, до 60 мг в разовой дозе для здоровых добровольцев-мужчин и до 10 мг в день у женщин в постменопаузе с прогрессирующим раком молочной железы; эти дозы хорошо переносятся. Однократная доза анастрозола, которая приводит к опасным для жизни симптомам, не установлена. Не существует специфического антидота при передозировке анастрозолом, лечение должно быть симптоматическим.

При лечении передозировки следует учитывать возможность того, что может быть принято несколько лекарственных препаратов. Рвоту можно вызвать, если пациент находится в ясном сознании. Диализ может быть полезным, так как анастрозол почти не связывается с белками плазмы. Необходима общая поддерживающая терапия, наблюдение за больным и контроль функции жизненно важных органов и систем.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Противоопухолевые гормональные средства.
Ингибиторы ароматазы.

Код АТС: L02BG03.

5.1.1 Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Анастрозол – высокоселективный нестероидный ингибитор фермента ароматазы, который в организме женщин в постменопаузе превращает андростендион в периферических тканях в эстрон и далее в эстрадиол. Терапевтический эффект у больных раком молочной железы достигается за счет снижения уровня циркулирующего эстрадиола. У женщин в постменопаузе анастрозол в суточной дозе 1 мг вызывает снижение уровня эстрадиола более чем на 80%.

Анастрозол не обладает прогестогенной, андрогенной или эстрогенной активностью.

Суточные дозы анастрозола до 10 мг не оказывают никакого влияния на секрецию кортизола или альдостерона, измеренные до или после стандартного тестирования адренокортикотропного гормона (АКТГ). Не требуется заместительное введение кортикостероидов.

Клиническая эффективность и безопасность

Распространенный рак молочной железы

Первая линия терапии у женщин в постменопаузе с распространенным гормоноположительным раком молочной железы.

Было проведено два двойных слепых контролируемых клинических исследования с аналогичным дизайном (исследование 1033IL/0030 и исследование 1033IL/0027) для оценки эффективности анастрозола по сравнению с тамоксифеном в качестве терапии первой линии гормон-положительного или гормон-неизвестного местно распространенного или метастатического рака молочной железы у женщин в постменопаузе. В общей сложности были рандомизированы 1021 пациентки, которые принимали 1 мг анастрозола один раз в день или 20 мг тамоксифена один раз в день. Первичные конечные точки для обоих испытаний были: время до прогрессирования опухоли, объективная частота ответа опухоли и безопасность.

По первичным конечным точкам исследование 1033IL/0030 показало, что у анастрозола было статистически значимое преимущество перед тамоксифеном по времени до прогрессирования опухоли (отношение рисков (HR) 1,42, 95% доверительный интервал (ДИ) [1,11, 1,82], медианное время до прогрессирования 11,1 и 5,6 месяца для анастрозола и тамоксифена соответственно, $p = 0,006$); объективные показатели ответа опухоли были одинаковыми для анастрозола и тамоксифена. Исследование 1033IL/0027 показало, что анастрозол и тамоксифен имели сходные скорости объективного ответа опухоли и время до прогрессирования опухоли. Результаты вторичных конечных точек поддерживали результаты эффективности первичных конечных точек. Летальных исходов, возникающих в группах лечения обоих исследований, зарегистрировано недостаточно, чтобы сделать выводы о различиях общей выживаемости.

Терапия второй линии у женщин в постменопаузе с прогрессирующим раком молочной железы

Анастрозол изучался в двух контролируемых клинических испытаниях (исследование 0004 и исследование 0005) у женщин в постменопаузе с прогрессирующим раком молочной железы, у которых наблюдалось прогрессирование заболевания после предшествующей терапии тамоксифеном прогрессирующего или раннего рака молочной железы. В общей сложности были рандомизированы 764 пациентки, которые принимали один раз в день дозы 1 мг или 10 мг анастрозола или мегестрола ацетата по

40 мг четыре раза в день. Первичные конечные точки эффективности: время до прогрессирования и объективные ответы. Также были рассчитаны процент пролонгированного (более 24 недель) стабильного заболевания, скорость прогрессирования и выживаемость. В обоих исследованиях не было выявлено существенных различий между группами лечения по любому из параметров эффективности.

Адъювантное лечение раннего инвазивного гормоноположительного рака молочной железы у пациенток

В большом исследовании III фазы, проведенном у 9366 женщин в постменопаузе с операбельным раком молочной железы, лечившихся в течение 5 лет (см. ниже), было показано, что анастрозол статистически превосходит тамоксифен по безрецидивной выживаемости. Наибольшая степень улучшения наблюдалась для безрецидивной выживаемости в пользу анастрозола по сравнению с тамоксифеном для проспективно определяемой гормоноположительной популяции.

Обзор конечных точек АТАС: анализ завершения 5-летнего лечения

Конечные точки эффективности	Число событий (частота)		Гормон-положительный статус опухоли	
	Совокупность всех рандомизированных пациентов согласно назначенному лечению			
	Анастрозол (N=3,125)	Тамоксифен (N=3,116)	Анастрозол (N=2,618)	Тамоксифен (N=2,598)
Безрецидивная выживаемость ^a	575 (18,4)	651 (20,9)	424 (16,2)	497 (19,1)
Отношение рисков	0,87		0,83	
2-сторонний 95% ДИ	0,78 к 0,97		0,73 к 0,94	
Значение p	0,0127		0,0049	
Выживаемость без отдаленного метастазирования ^b	500 (16,0)	530 (17,0)	370 (14,1)	394 (15,2)
Отношение рисков	0,94		0,93	
2-сторонний 95% ДИ	0,83 к 1,06		0,80 к 1,07	
Значение p	0,2850		0,2838	
Время до рецидива ^c	402 (12,9)	498 (16,0)	282 (10,8)	370 (14,2)
Отношение рисков	0,79		0,74	
2-сторонний 95% ДИ	0,70 к 0,90		0,64 к 0,87	
Значение p	0,0005		0,0002	
Время до отдаленного рецидива ^d	324 (10,4)	375 (12,0)	226 (8,6)	265 (10,2)
Отношение рисков	0,86		0,84	
2-сторонний 95% ДИ	0,74 к 0,99		0,70 к 1,00	
Значение p	0,0427		0,0559	
Контралатеральный ранний рак груди	35 (1,1)	59 (1,9)	26 (1,0)	54 (2,1)
Коэффициент	0,59		0,47	

неравенства				
2-сторонний 95% ДИ	0,39 к 0,89		0,30 к 0,76	
Значение p	0,0131		0,0018	
Общая выживаемость ^c	411 (13,2)	420 (13,5)	296 (11,3)	301 (11,6)
Отношение рисков	0,97		0,97	
2-сторонний 95% ДИ	0,85 к 1,12		0,83 к 1,14	
Значение p	0,7142		0,7339	

^a Безрецидивная выживаемость включает в себя все рецидивирующие события и определяется как первое появление локально-регионального рецидива, контралатерального нового рака молочной железы, отдаленного рецидива или смерти (по любой причине).

^b Выживаемость без отдаленного метастазирования определяется как первое появление отдаленного рецидива или смерти (по любой причине).

^c Время до рецидива определяется как первое появление локального-регионального рецидива, контралатерального нового рака молочной железы, отдаленного рецидива или смерти из-за рака молочной железы.

^d Время до отдаленного рецидива определяется как первое появление отдаленного рецидива или смерти из-за рака молочной железы.

^e Число (%) умерших пациентов.

Комбинация анастрозола и тамоксифена не продемонстрировала никаких преимуществ по эффективности по сравнению с тамоксифеном у всех пациентов, а также в гормон-положительной популяции. Этот курс лечения был исключен из исследования.

Было показано, что по обновленным наблюдениям в среднем за 10 лет было показано, что долгосрочное сравнение эффектов лечения анастрозолом относительно тамоксифена согласуется с предыдущими анализами.

Адьювантная терапия раннего инвазивного рака молочной железы у гормон-положительных пациентов, которые проходили адьювантное лечение тамоксифеном
 В исследовании III фазы (Австрийская группа исследования рака молочной железы и колоректального рака [ABCSG] 8), проведенном у 2579 женщин в постменопаузе с гормон-положительным ранним раком молочной железы, которые получали хирургическое лечение с лучевой терапией или без нее, а также без химиотерапии (см. ниже), переход на анастрозол после 2 лет адьювантного лечения тамоксифеном статистически превосходило выживаемость без болезни по сравнению с оставшимися на терапии тамоксифеном после медианного наблюдения в течение 24 месяцев.

Конечные точки исследования ABCSG 8 и обзор результатов

Конечные точки эффективности	Число событий (частота)	
	Анастрозол (N=1,297)	Тамоксифен (N=1,282)
Безрецидивная выживаемость	65 (5,0)	93 (7,3)
Отношение рисков	0,67	
2-сторонний 95% ДИ	0,49 к 0,92	
Значение p	0,014	
Время до любого рецидива	36 (2,8)	66 (5,1)
Отношение рисков	0,53	

2-сторонний 95% ДИ	0,35 к 0,79	
Значение p	0,002	
Время до отдаленного рецидива	22 (1,7)	41 (3,2)
Отношение рисков	0,52	
2-сторонний 95% ДИ	0,31 к 0,88	
Значение p	0,015	
Новый контралатеральный рак молочной железы	7 (0,5)	15 (1,2)
Коэффициент неравенства	0,46	
2-сторонний 95% ДИ	0,19 к 1,13	
Значение p	0,090	
Общая выживаемость	43 (3,3)	45(3,5)
Отношение рисков	0,96	
2-сторонний 95% ДИ	0,63 к 1,46	
Значение p	0,840	

Два других подобных исследования (GABG/ARNO 95 и ITA), в одном из которых пациенты получали хирургическое лечение и химиотерапию, а также комбинированный анализ ABCSG 8 и GABG/ARNO 95, подтвердили эти результаты. Профиль безопасности анастрозола в этих 3 исследованиях соответствовал известному профилю безопасности, установленному у женщин в постменопаузе с ранним гормон-положительным раком молочной железы.

Костная минеральная плотность (МПК)

В исследовании фазы III/IV (исследование анастрозола с бисфосфонатом ризедронатом [SABER]) 234 женщины в постменопаузе с гормон-положительным ранним раком молочной железы, запланированные для лечения анастрозолом 1 мг/день, были разделены на группы с низким, средним и высоким риском в зависимости от существующего риска патологических переломов. Первичным параметром эффективности был анализ плотности костной массы поясничного отдела позвоночника с использованием DEXA-сканирования. Все пациенты получали лечение витамином D и кальцием. Пациенты в группе с низким риском получали только анастрозол (N = 42), группа с умеренным риском получала анастрозол плюс ризедронат 35 мг один раз в неделю (N = 77) или анастрозол плюс плацебо (N = 77), а пациенты в группе высокого риска получали анастрозол плюс ризедронат 35 мг один раз в неделю (N = 38). Первичной конечной точкой было изменение от базового значения плотности массы костной ткани поясничного отдела позвоночника через 12 месяцев.

12-месячный основной анализ показал, что у пациентов, уже имеющих умеренный или высокий риск патологических переломов, не было отмечено снижения плотности их костной массы (оценка минеральной плотности костной ткани позвоночника с использованием DEXA-сканирования) при лечении анастрозолом 1 мг/день в комбинации с ризедронатом 35 мг один раз в неделю. Кроме того, снижение МПК, которое не было статистически значимым, наблюдалось в группе с низким риском, получавшей только анастрозол 1 мг/сут. Эти результаты были отражены во вторичной переменной эффективности изменения от исходного уровня в общей шкале МПК в течение 12 месяцев.

Это исследование свидетельствует о том, что использование бисфосфонатов можно было бы рассмотреть при лечении возможной потери минералов костной ткани у женщин в постменопаузе с ранним раком молочной железы, которым планируется проведение лечения анастрозолом.

Дети

1844Б-2018

Анастрозол не используется для лечения у детей и подростков. Эффективность не исследовалась в педиатрических популяциях (см. ниже). Число детей, которых лечили, было слишком ограничено, чтобы сделать какие-либо надежные выводы о безопасности. Данных о потенциальных долгосрочных последствиях лечения анастрозолом у детей и подростков нет (см. раздел 5.3).

Европейское агентство по лекарственным средствам отказалось от обязательства представить результаты исследований с помощью анастрозола у одного или нескольких подмножеств педиатрической популяции с низким ростом из-за дефицита гормона роста (GHD), тестотоксикоза, гинекомастии и синдрома Олбрайта-Мак-Кьюна-Штернберга (см. раздел 4.2).

Низкий рост из-за дефицита гормона роста

В рандомизированном двойном слепом многоцентровом исследовании участвовали 52 мальчика пубертатного возраста (в возрасте от 11 до 16 лет включительно), при этом дефицит гормона роста лечился от 12 до 36 месяцев с помощью анастрозола 1 мг/день или плацебо в сочетании с гормоном роста. Только 14 пациентов получавших анастрозол закончили 36 месячное лечение.

Статистически значимых отличий от плацебо не наблюдалось для связанных с ростом параметров прогнозируемого роста во взрослом возрасте, роста, SDS роста (показатель стандартного отклонения) и скорости роста. Окончательные данные о высоте не были доступны. Хотя число детей, прошедших лечение, было слишком ограниченным, чтобы сделать какие-либо надежные выводы о безопасности, в группе анастрозола наблюдалось увеличение числа переломов и тенденция к снижению минеральной плотности костной ткани по сравнению с плацебо.

Тестотоксикоз

В открытом несравнительном многоцентровом исследовании участвовали 14 пациентов мужского пола (в возрасте от 2 до 9 лет) с семейным ранним половым созреванием по мужской линии, также известным как тестотоксикоз, пролеченных комбинацией анастрозола и бикалутамида. Основная задача заключалась в оценке эффективности и безопасности этого комбинированного режима в течение 12 месяцев. Тринадцать из 14 пациентов, прошедших курс лечения, завершили 12 месячный курс комбинированного лечения (один пациент был потерян для последующего наблюдения). Не было существенной разницы в темпах роста после 12 месяцев лечения по сравнению с темпом роста за 6 месяцев до включения в исследование.

Гинекомастия

Испытание 0006 было рандомизированным двойным слепым многоцентровым исследованием с включением 82 мальчиков пубертатного возраста (в возрасте от 11 до 18 лет включительно) с гинекомастией продолжительностью более 12 месяцев, получавших анастрозол 1 мг/день или плацебо ежедневно в течение 6 месяцев. Не было существенных различий в количестве пациентов, у которых было 50% или более снижение общего объема груди после 6 месяцев лечения, между группой, пролеченной анастрозолом в дозе 1 мг и группой получавшей плацебо.

Испытание 0001 было открытым, мультидозовым фармакокинетическим исследованием анастрозола в дозе 1 мг/сут у 36 мальчиков пубертатного возраста с гинекомастией продолжительностью менее 12 месяцев. Вторичные цели заключались в оценке доли пациентов с сокращением, от исходного уровня, расчетного объема гинекомастии обеих молочных желез в сочетании, по меньшей мере, на 50% между 1-м и 6-м месяцами лечения, а также переносимость и безопасность пациентов. Снижение на 50% и более общего объема груди наблюдалось у 56% (20/36) мальчиков через 6 месяцев.

Болезнь Олбрайта-Мак-Кьюна-Штернберга

Испытание 0046 было международным многоцентровым открытым исследованием анастрозола у 28 девочек (от 2 до 10 лет) с синдромом Олбрайта-Мак-Кьюна-Штернберга (MAS). Основная задача заключалась в оценке безопасности и эффективности анастрозола в дозе 1 мг/сут у пациентов с MAS. Эффективность исследуемого лечения была основана на доле пациентов, у которых выполнялись определенные критерии, касающиеся вагинального кровотечения, костного возраста и скорости роста.

Не наблюдалось статистически значимого изменения частоты вагинальных кровотечений в период лечения. Не было никаких клинически значимых изменений в постановке Таннера, среднего объема яичников или среднего объема матки. Не наблюдалось статистически значимого увеличения костного возраста в период лечения по сравнению со скоростью во время базовой терапии. Темп роста (в см/год) был значительно снижен ($p < 0,05$) от предварительного лечения с 0 до 12 месяцев и от предварительного лечения после 6 месяцев (от 7 до 12 месяца).

5.2 Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Всасывание анастрозола происходит быстро, и максимальная концентрация в плазме достигается в течение двух часов после приема дозы (натощак). Пища незначительно снижает скорость, но не степень абсорбции. Ожидается, что небольшое изменение скорости абсорбции не приведет к клинически значимому влиянию на равновесную концентрацию в плазме крови при приеме дозы анастрозола один раз в сутки. Приблизительно 90 до 95% равновесной концентрации анастрозола в плазме достигается после 7 суток ежедневного приема, а кумуляция увеличивается в 3-4 раза. Сведений о зависимости фармакокинетических параметров анастрозола от времени или дозы нет.

Возраст женщин в постменопаузе не влияет на фармакокинетику анастрозола.

Распределение

Анастрозол связывается с белками плазмы на 40%.

Выведение

Анастрозол медленно выводится из организма. Период полувыведения из плазмы составляет 40-50 часов. Экстенсивно метаболизируется у женщин в постменопаузе. В неизменном виде выделяется 10 % дозы с мочой в течение 72 часов после приема. Метаболизируется путем N-деалкилирования, гидроксилирования и глюкуронизации. Выведение метаболитов происходит преимущественно с мочой. Триазол, основной метаболит в плазме, не ингибирует ароматазу.

Почечная или печеночная недостаточность

Кажущийся клиренс (CL/F) анастрозола после перорального приема был примерно на 30% ниже у добровольцев с устойчивым циррозом печени по сравнению с аналогичной контрольной выборкой (исследование 1033IL/0014). Однако концентрации анастрозола в плазме у добровольцев с циррозом печени находились в диапазоне концентраций, наблюдаемых у обычных пациентов в других исследованиях. Концентрации анастрозола в плазме, наблюдаемые при длительных исследованиях эффективности у пациентов с нарушением функции печени, находились в пределах концентраций анастрозола в плазме, наблюдаемых у пациентов без нарушения функции печени.

Кажущийся клиренс (CL/F) анастрозола после перорального приема не изменялся у добровольцев с тяжелой почечной недостаточностью (СКФ < 30 мл/мин) в исследовании 1033IL/0018, что согласуется с тем фактом, что анастрозол выводится главным образом путем метаболизма. Концентрации анастрозола в плазме,

наблюдаемые в ходе длительных исследований эффективности у пациентов с почечной недостаточностью, находились в диапазоне концентраций анастрозола в плазме, наблюдаемых у пациентов с нормальной функцией почек. Следует с осторожностью принимать анастрозол пациентам с тяжелой почечной недостаточностью (см. разделы 4.2 и 4.4).

Дети

У мальчиков с подростковой гинекомастией (10-17 лет) анастрозол быстро абсорбировался, широко распределялся и медленно выводился с периодом полувыведения примерно 2 дня. Клиренс анастрозола был ниже у девочек (3-10 лет), чем у старших мальчиков, а экспозиция выше. Анастрозол у девочек широко распределялся и медленно выводился.

5.3 Данные доклинической безопасности

Доклинические данные не показали особой опасности для людей на основе обычных исследований фармакологии безопасности, токсичности повторных доз, генотоксичности, канцерогенного потенциала, токсичности для размножения для указанной популяции.

Острая токсичность

В исследованиях на животных токсичность наблюдалась только при высоких дозах. В исследованиях острой токсичности у грызунов LD₅₀ анастрозола была выше 100 мг/кг/день при пероральном приеме и более 50 мг/кг/день при внутрибрюшинном введении. В исследовании острой токсичности у собаки при пероральном приеме LD₅₀ была выше 45 мг/кг/день.

Хроническая токсичность

В исследованиях на животных нежелательные реакции наблюдались только при высоких дозах. В исследованиях токсичности повторных доз использовались крысы и собаки. Для анастрозола в исследованиях токсичности не была установлена доза, вызывающая отрицательные эффекты, но те эффекты, которые наблюдались при низких дозах (1 мг/кг/день) и средних дозах (для собак 3 мг/кг/день, для крыс 5 мг/кг/день) были связаны либо с фармакологическими, либо с ферментными свойствами анастрозола, и не сопровождались значительными токсическими или дегенеративными изменениями.

Мутагенность

Генетические исследования токсикологии с анастрозолом показывают, что он не обладает мутагенностью или кластогенностью.

Репродуктивная токсичность

Проводилось исследование фертильности у самцов крыс при пероральном введении анастрозола в дозах 50 или 400 мг/л растворенной в питьевой воде в течение 10 недель. Измеренные средние концентрации в плазме составили 44,4 ($\pm$ 14,7) нг/мл и 165 ($\pm$ 90) нг/мл соответственно. Обе дозы отрицательно влияли на количество спариваний, тогда как снижение фертильности было очевидным только при дозе 400 мг/л. Снижение было временным, поскольку все параметры спаривания и фертильности были сходны с значениями в контрольной группе после 9-недельного периода восстановления без лечения.

Пероральное введение анастрозола самкам крыс вызывало высокую вероятность бесплодия в дозе 1 мг/кг/день и увеличение преимплантационной потери при 0,02 мг/кг/день. Эти эффекты наблюдались в клинически значимых дозах. Нельзя исключать влияние на человека. Эти эффекты были связаны с фармакологией лекарственного препарата и полностью проходили после 5-недельного периода восстановления без лечения.

Пероральное введение анастрозола беременным крысам и кроликам не вызывало тератогенных эффектов в дозах до 1,0 и 0,2 мг/кг/день соответственно. Те эффекты, которые были замечены (расширение плаценты у крыс и потеря беременности у кроликов), были связаны с фармакологией препарата.

Выживаемость в крысином помете при дозе анастрозола 0,02 мг/кг/день и выше (с 17-го дня беременности до 22-го дня после родов) была снижена. Эти эффекты были связаны с фармакологическими эффектами препарата, влияющими на роды. Не было отрицательного влияния на поведение или репродуктивной потенциал у потомства первого поколения, связанного с лечением матери анастрозолом.

Канцерогенность

Двухлетнее исследование канцерогенности у крыс привело к увеличению числа печеночных новообразований и стромальных полипов в матке у самок и аденомы щитовидной железы у самцов при высокой дозе (25 мг/кг/день). Эти изменения произошли при дозе, которая в 100-раз выше терапевтической дозы для человека, и считается, что не является клинически значимой для лечения пациентов анастрозолом.

Двухлетнее исследование канцерогенности у мышей привело к индукции доброкачественных опухолей яичников и нарушению частоты лимфоретикулярных новообразований (меньшее количество гистиоцитарных сарком у самок и больше смертей в результате образования лимфом). Эти изменения считаются специфичными для мышей эффектами ингибирования ароматазы и не являются клинически значимыми для лечения пациентов анастрозолом.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Каждая таблетка содержит *вспомогательные вещества*:

натрия крахмалгликолят (тип А),

повидон К-25,

кальция стеарат (E470),

натрия лаурилсульфат,

лактоза моногидрат,

опадрай II белый (85F);

состав оболочки (опадрай II белый (85 F)): поливиниловый спирт, частично гидролизированный; макрогол/полиэтиленгликоль; тальк (E553b); титана диоксид (E171).

6.2 Несовместимость

Не применимо.

6.3 Срок годности

3 года.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в оригинальной упаковке для защиты от влаги и света при температуре не выше 25 °C.

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и гибкой упаковки на основе алюминиевой фольги. Одну или три контурные ячейковые упаковки вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного

НД РБ

1844Б-2018



лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним

Неиспользованный препарат или отходы следует уничтожать в соответствии с местными правилами по обращению с цитотоксическими соединениями.

6.7 Условия отпуска

По рецепту.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

РУП «Белмедпрепараты»,
Республика Беларусь, 220007, г. Минск,
ул. Фабрициуса, 30, тел./факс: (+375 17) 220 37 16,
e-mail: medic@belmedpreparaty.com



8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА