ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

АКСАСТРОЛ®
(AXASTROL)

Склад:
діюча речовина: anastrozolum;
1 таблетка містить 1 мг анастрозолу;
допоміжні речовини: лактоза, моногідрат; крохмаль кукурудзяний; повідон К-30; целюлоза мікрокристалічна; натрію крохмальгліколят (тип А); кремнію діоксид колоїдний безводний; магнію стеарат; тальк;
оболонка: гіпромелоза, макрогол 400, титану діоксид (Е 171), тальк.

Лікарська форма.
Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.
Основні фізико-хімічні властивості: білі круглі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з діаметром приблизно 6,6 мм.

Фармакотерапевтична група.
Антагоністи гормонів та аналогічні засоби. Інгібітори ароматази.
Код АТХ L02B G03.

Фармакологічні властивості.
Фармакодинаміка.
Анастрозол є потужним високоселективним нестероїдним інгібітором ароматази. У жінок у постменопаузі естрадіол продукується переважно шляхом перетворення андростендіону в естрон за допомогою ферменту ароматази у периферичних тканинах. Естрон далі перетворюється в естрадіол.
Зниження рівня циркулюючого естрадіолу проявляє терапевтичний ефект у жінок, хворих на рак молочної залози. У жінок у постменопаузі прийом анастрозолу у добовій дозі 1 мг призводить до зниження рівня естрадіолу на 80 %.
Анастрозол не володіє прогестагенною та андрогенною активністю; у добових дозах до 10 мг не впливає на секрецію кортизолу та альдостерону, виміряну до та після стандартного тесту на стимуляцію адренокортикотропного гормону (АКТГ). Таким чином, немає потреби у замісному введенні кортикостероїдів.
Клінічна ефективність та безпека
Поширений рак молочної залози.
Терапія першої лінії для жінок у постменопаузі з поширеним раком молочної залози.
У клінічних дослідженнях оцінювалися ефективність анастрозолу у дозі 1 мг та тамоксифену (препарат першої лінії для лікування місцево-поширеного або метастатичного раку молочної залози з позитивними або невідомими показниками рецепторів гормонів у жінок у пост-менопаузі) у дозі 20 мг при прийомі 1 раз на добу. Головним кінцевим результатом були час прогресування пухлин, частота об'єктивної відповіді пухлини та безпека.
Оцінка головних кінцевих показників показала, що анастрозол мав статистично значущу перевагу над тамоксифеном щодо часу прогресування пухлини (медіана часу прогресування 11,1 та 5,6 місяця для анастрозолу та тамоксифену відповідно); частота об'єктивної відповіді пухлини була однаковою для обох препаратів.
Інше дослідження продемонструвало, що частота об'єктивної відповіді пухлини та час прогресування пухлини для анастрозолу та тамоксифену були подібними.Оцінка вторинних кінцевих показників підтвердила оцінку головних кінцевих показників ефективності. Досить низький рівень летальності у групах лікування обох досліджень недав змогу зробити висновки про відмінності показників загального виживання.
Терапія другої лінії для жінок у постменопаузі з поширеним раком молочної залози.
Анастрозол у дозах 1 мг або 10 мг 1 раз на добу та мегестролу ацетат у дозі 40 мг 4 рази на добу

вивчали в двох контрольованих клінічних дослідженнях з участю жінок у постменопаузі з поширеним раком молочної залози, у яких захворювання прогресувало після лікування тамоксифеном поширеного раку молочної залози або раку молочної залози на ранній стадії. Час прогресування та частота об'єктивної відповіді були основними показниками ефективності. Також визначали частоту випадків пролонгованого (більше 24 тижнів) стабільного захворювання, часту прогресування та загальне виживання. В обох дослідженнях значущих відмінностей між групами лікування щодо будь-якого з параметрів ефективності виявлено не було.

Мінеральна щільність кісток (МЩК)

У дослідженнях III/IV фази жінки у постменопаузі з раннім раком молочної залози з позитивними показниками рецепторів гормонів, яким планувалося призначення анастрозолу в дозі 1 мг/добу, були розподілені на групи з низьким, середнім та високим ризиком відповідно до існуючого у них ризику виникнення остеопоротичного перелому. Головним параметром ефективності був аналіз щільності кісткової маси поперекового відділу хребта з використанням сканування ДЕРА. Усі пацієнтки отримували вітамін D та кальцій. Пацієнтки в групі з низьким ризиком отримували тільки анастрозол; пацієнтки в групі з середнім ризиком отримували анастрозол та ризедронат у дозі 35 мг 1 раз на тиждень або анастрозол та плацебо; пацієнтки в групі з високим ризиком отримували анастрозол та ризедронат у дозі 35 мг 1 раз на тиждень. Головним кінцевим показником була зміна щільності кісткової маси поперекового відділу хребта через 12 місяців порівняно з початковим рівнем.

Оновлений аналіз через 12 місяців показав, що у пацієнток із середнім та високим ризиком виникнення остеопоротичного перелому не спостерігалося зменшення щільності кісткової маси при лікуванні анастрозолом у дозі 1 мг/добу в комбінації з ризедронатом у дозі 35 мг 1 раз на тиждень. Крім того, зниження МЩК, яке не було статистично значущим, спостерігалося у групі з низьким ризиком при лікуванні тільки анастрозолом у дозі 1 мг/добу. Ці результати були відображені в додатковій змінній ефективності, зміни загальної МЩК стегна через 12 місяців порівняно з початковим рівнем.

Це дослідження доводить, що доцільно розглядати застосування бісфосфонатів при можливій втраті кісткової тканини у жінок у постменопаузі з раком молочної залози на ранніх стадіях, яким планується призначення анастрозолу.

Фармакокінетика.

Всмоктування

Всмоктування анастрозолу швидке, максимальна концентрація у плазмі крові досягається протягом 2 годин після прийому (натще серце). Їжа дещо сповільнює швидкість, але не ступінь всмоктування. Незначні зміни швидкості всмоктування не призводять до клінічно значущого впливу на рівноважні концентрації у плазмі крові при застосуванні анастрозолу 1 раз на добу. Приблизно 90-95 % рівноважної концентрації анастрозолу у плазмі крові досягаються після 7 днів застосування препарату, накопичення є 3-4-кратним. Немає відомостей про залежність фармакокінетичних параметрів анастрозолу від часу або дози. Фармакокінетика анастрозолу не залежить від віку жінок у постменопаузі.

Розподіл

Тільки 40% анастрозолу зв'язується з білками плазми крові.

Метаболізм та виведення

Анастрозол екстенсивно метаболізується у жінок у постменопаузі, менше 10 % дози виводиться із сечею у незміненому вигляді протягом 72 годин після застосування. Анастрозол виводиться повільно, період напіввиведення становить 40-50 годин. Метаболізм анастрозолу здійснюється шляхом N-деалкілування, гідроксилювання та глюкуронізації. Метаболіти виводяться переважно із сечею. Триазол, основний метаболіт у плазмі крові, не пригнічує ароматазу.

Порушення функції нирок або печінки

Концентрації анастрозолу у плазмі крові добровольців із цирозом печінки були в межах діапазону концентрацій, що спостерігалися у здорових суб'єктів

Концентрації анастрозолу у плазмі крові, які спостерігалися під час довгострокових досліджень ефективності у пацієнтів з порушенням функції нирок, знаходилися у межах діапазону концентрацій анастрозолу у плазмі крові, що спостерігалися у пацієнтів без порушення функції нирок. Застосування анастрозолу пацієнтам з тяжким порушенням функції нирок потребує обережності.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування поширеного раку молочної залози з позитивними показниками рецепторів гормонів у жінок у постменопаузі.

Протипоказання.

- Відома гіперчутливість до анастрозолу або до будь-якого компонента препарату;
- період вагітності або годування груддю.

Особливі заходи безпеки.

Будь-які невикористані лікарські засоби або відходи необхідно утилізувати відповідно до місцевих вимог.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Анастрозол *in vitro* пригнічує ферменти CYP 1A2, CYP 2C8/9 та CYP 3A4. Клінічні дослідження із застосуванням антипірину та варфарину продемонстрували, що анастрозол у дозі 1 мг істотно не пригнічує метаболізм антипірину і R- та S-варфарину. Такі дані свідчать про те, що одночасне застосування анастрозолу з іншими лікарськими засобами навряд чи призведе до клінічно значущих взаємодій лікарських засобів, опосередкованих ферментами CYP.

Ферменти, що опосередковують метаболізм анастрозолу, не були ідентифіковані. Циметидин, слабкий неспецифічний інгібітор ферментів CYP, не впливає на плазматичні концентрації анастрозолу. Дані про вплив потужних інгібіторів CYP відсутні.

Вивчення бази даних щодо безпеки препарату, накопиченої в ході клінічних досліджень, не виявило відомостей про клінічно значущу лікарську взаємодію у пацієнток, які приймали одночасно анастрозол та інші препарати, що часто призначаються. Про клінічно значущі взаємодії з бісфосфонатами не повідомлялось.

Слід уникати одночасного застосування тамоксифену без засобів, що містять естрогени, з анастрозолом, оскільки це може послабити його фармакологічну дію.

Особливості застосування.

Загальні

Анастрозол не слід застосовувати жінкам у пременопаузі. Настання менопаузи повинно бути підтверджено за допомогою біохімічного аналізу, якщо гормональний статус пацієнток неможливо встановити за допомогою клінічних методів. Відсутні дані щодо одночасного застосування анастрозолу з аналогами рилізинг-фактора лютеїнізуючого гормону (РФЛГ).

У жінок з наявною ішемічною хворобою серця в ході дослідження ATAC спостерігалося зростання частоти ішемічних серцево-судинних подій при застосуванні анастрозолу (у 17 % хворих, які отримували анастрозол, і у 10 % пацієнток, які приймали тамоксифен). Необхідно зважити ризики та переваги лікування анастрозолом пацієнток з ішемічною хворобою серця (див. розділ «Побічні реакції»).

Вплив на мінеральну щільність кісток

Оскільки анастрозол знижує рівні циркулюючого естрогену, це може призвести до зниження мінеральної щільності кісток з можливим збільшенням ризику переломів.

У жінок, хворих на остеопороз чи з ризиком остеопорозу, слід оцінювати мінеральну щільність кісток за допомогою денситометрії кісток, наприклад, використовуючи двоенергетичну рентгенівську абсорбціометрію (ДЕРА), на початку лікування та з регулярними інтервалами після лікування. При необхідності слід призначати лікування або профілактику остеопорозу та ретельно спостерігати за станом пацієнтки. Застосування специфічних засобів, наприклад бісфосфонатів, може припинити подальшу втрату мінеральної щільності кісток, спричинену анастрозолом у жінок у пост менопаузі; слід оцінити доцільність такого застосування.

Порушення функції печінки

Анастрозол не досліджували у пацієнток з раком молочної залози та з помірними і тяжкими порушеннями функції печінки. У пацієнток з порушенням функції печінки експозиція анастрозолу може бути збільшеною; застосування анастрозолу пацієнткам з помірними та тяжкими порушеннями функції печінки потребує обережності. Лікування повинно базуватись на оцінці співвідношення користі та ризику для кожної окремої пацієнтки.

Порушення функції нирок

Анастрозол не досліджували у пацієнток з раком молочної залози та з помірними і тяжкими порушеннями функції нирок. Експозиція анастрозолу не збільшується у пацієнток з тяжким порушенням функції нирок (швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) < 30 мл/хв); застосування анастрозолу пацієнткам з тяжким порушенням функції нирок потребує обережності.

Діти

Анастрозол не показаний для застосування дітям, оскільки для цієї групи пацієнтів безпека та ефективність не встановлені.

Гіперчутливість до лактози

Препарат містить лактозу. Пацієнтам із рідкісною спадковою непереносимістю галактози, дефіцитом Лапплактази або мальабсорбцією глюкози-галактози не можна призначати даний лікарський засіб.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Дослідження на тваринах продемонстрували репродуктивну токсичність.

Дані про застосування анастрозолу вагітним жінкам відсутні. Анастрозол протипоказаний у період вагітності.

Дані про застосування анастрозолу у період годування груддю відсутні, тому препарат протипоказаний цій категорії пацієнтів.

Фертильність

Вплив анастрозолу на фертильність людини не вивчений.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Анастрозол не впливає або має незначний вплив на здатність керувати транспортними засобами та працювати з іншими механізмами. Однак були отримані повідомлення про випадки астенії та сонливості, пов'язані з прийомом анастрозолу; тому слід дотримуватися обережності під час керування транспортними засобами або роботі з іншими механізмами, якщо спостерігаються такі симптоми.

Спосіб застосування та дози.

Препарат приймати перорально.

Рекомендована доза для дорослих, включаючи жінок літнього віку, становить 1 таблетку (1 мг) 1 раз на добу.

При інвазивному раку молочної залози з позитивними показниками рецепторів гормонів на ранніх стадіях у жінок у постменопаузі рекомендована тривалість ад'ювантного ендокринного лікування становить 5 років.

Ниркова недостатність: пацієнткам з легкими або помірними порушеннями функції нирок коригування дози не потрібно. Застосування препарату цією групою пацієнток потребує обережності.

Печінкова недостатність: пацієнткам із захворюваннями печінки легкого ступеня тяжкості коригування дози не потрібно. Застосування препарату цією групою пацієнток потребує обережності.

Діти.

Анастрозол не рекомендується призначати дітям через недостатність даних про безпеку та ефективність.

Передозування.

Клінічний досвід випадкового передозування обмежений. У ході досліджень на тваринах анастрозол продемонстрував низьку гостру токсичність. Під час клінічних досліджень застосовували різні дозування анастрозолу: до 60 мг одноразово здоровим чоловікам-добровольцям та до 10 мг на добу жінкам у

постменопаузі з поширеним раком молочної залози; ці дози добре переносилися. Одноразова доза анастрозолу, що призводить до симптомів, які загрожують життю, встановлено не було. Специфічного антидоту при передозуванні не існує, лікуванняповинно бути симптоматичним.
При лікуванні передозування слід враховувати можливістьприйому іншого препарату або декількох препаратів. Якщо пацієнтка знаходиться при тямі, можна викликати блювання. Діаліз може бути корисний, оскількианастрозол не володіє високим ступенем зв'язування з протеїнами. Рекомендується загальне підтримуюче лікування, включаючи частийконтроль показників життєдіяльностіта ретельне спостереження за пацієнткою.

Побічні реакції.

У таблиці 1 представлені небажані реакції, які спостерігалися у ході клінічних та післяреєстраційних досліджень або були отримані у вигляді спонтанних повідомлень. Якщо не вказано інше, категорії частоти були розраховані на основі кількості небажаних явищ, що спостерігалися у дослідженні III фази з участю жінок у постменопаузі з операбельним раком молочної залози, які отримували ад'ювантну терапію протягом 5 років.
Наведені нижче небажані реакції розподілені за частотою та класамисистем органів (КСО). Розподілення за частотою проводилось за такими критеріями: дуже часто (≥1/10), часто (≥1/100, <1/10), нечасто (≥1/1000, <1/100), рідко (≥1/10000, <1/1000) та дуже рідко (<1/10000). Найчастіше повідомлялося про такі небажані реакції: головний біль, припливи, нудота, висипання, артралгія, порушення рухливостів суглобах, артрит та астенія.

Таблиця 1

Небажані реакції заКОС та частотою		
З боку обміну речовин і харчування	Часто	Анорексія Гіперхолестеринемія
	Нечасто	Гіперкальціємія (з підвищенням або без підвищення рівня паратиреоїдного гормону)
З боку нервової системи	Дуже часто	Головний біль
	Часто	Сонливість Зап'ястний тунельний синдром* Розлади чутливості (включаючи парестезію, втрату смаку та зміни смакових відчуттів)
З боку судинної системи	Дуже часто	Припливи
З боку травної системи	Дуже часто	Нудота
	Часто	Діарея Блювання
З боку гепатобіліарної системи	Часто	Підвищення рівнів лужної фосфатази, аланінамінотрансферази та аспартатамінотрансферази
	Нечасто	Підвищення рівнів гамма-ГТ та білірубіну Гепатит
З боку шкіри та підшкірної клітковини	Дуже часто	Висипання
	Часто	Потоншення волосся (алопеція) Алергічні реакції
	Нечасто	Кропив'янка
	Рідко	Еритема поліморфна Анафілактоїдна реакція Шкірний васкуліт (включаючи певну кількість повідомлень про випадки пурпури Шенлейна-Геноха)**
	Дуже рідко	Синдром Стівенса-Джонсона Ангіоневротичний набряк

З боку кістково-м'язової системи та сполучної тканини	Дуже часто Часто	Артралгія/порушення рухливості в суглобах Артрит Остеопороз Біль у кістках Міалгія
	Нечасто	Синдром клацаючого пальця
З боку репродуктивної системи та молочної залози	Часто	Сухість піхви Вагінальна кровотеча***
Системні порушення та ускладнення у місці введення	Дуже часто	Астенія

*Частота виникнення зап'ястного тунельного синдрому була більшою у пацієнток, які отримували анастрозол у ході клінічних досліджень, порівняно з пацієнтками, які отримували тамоксифен. Тим не менше, більшість цих випадків виникала у пацієнток з визначеними факторами ризику розвитку цього стану.
**Оскільки у дослідженні ATAC випадки шкірного васкуліту та пурпури Шенлейна-Геноха не спостерігалися, частота цих явищ може вважатися рідкою (≥0,01 %, <0,1 %) на основі найгіршого значення точкової оцінки.
***Вагінальні кровотечі виникали часто, в основному у пацієнток з поширеним раком молочної залози під час перших кількох тижнів після заміни гормональної терапії на лікування анастрозолом. Якщо кровотечі продовжуються, слід провести подальше обстеження.

Під час дослідження III фази, проведеного з участю жінок у постменопаузі з операбельним раком молочної залози, які отримували лікування протягом 5 років, ішемічні явища з боку серцево-судинної системи спостерігалися частіше у пацієнток, які приймали анастрозол, порівняно з тими, хто отримував тамоксифен, хоча відмінність не була статистично значущою. Спостережувана різниця була зумовлена переважно повідомленнями про стенокардію та асоціювалася з підгрупою пацієнток, які і раніше страждали на ішемічну хворобу серця.

У таблиці 2 представлена частота попередньо заданих небажаних явищ у ході дослідження ATAC (період спостереження з медіаною 68 місяців) незалежно від причин їх виникнення, що спостерігалися у пацієнток, які одержували досліджувану терапію, та протягом періоду до 14 діб після припинення лікування.

Таблиця 2

Попередньо задані небажані явища у дослідженні ATAC

Небажані явища	Анастрозол (N=3092)	Тамоксифен (N=3094)
Припливи	1104 (35,7 %)	1264 (40,9 %)
Біль/порушення рухливості у суглобах	1100 (35,6 %)	911 (29,4 %)
Порушення настрою	597 (19,3 %)	554 (17,9 %)
Слабкість/астенія	575 (18,6 %)	544 (17,6 %)
Нудота та блювання	393 (12,7 %)	384 (12,4 %)
Переломи	315 (10,2 %)	209 (6,8 %)
Переломи хребта, стегна або зап'ястя /перелом Колліса	133 (4,3 %)	91 (2,9 %)
Переломи зап'ястя/перелом Колліса	67 (2,2 %)	50 (1,6 %)
Переломи хребта	43 (1,4 %)	22 (0,7 %)
Переломи стегна	28 (0,9 %)	26 (0,8 %)
Катаракта	182 (5,9 %)	213 (6,9 %)
Вагінальна кровотеча	167 (5,4 %)	317 (10,2 %)
Ішемічна хвороба серця	127 (4,1 %)	104 (3,4 %)
Стенокардія	71 (2,3 %)	51 (1,6 %)
Інфаркт міокарда	37 (1,2 %)	34 (1,1 %)
Захворювання коронарних артерій	25 (0,8 %)	23 (0,7 %)

Небажані явища	Анастрозол (N=3092)	Тамоксифен (N=3094)
Ішемія міокарда	22 (0,7 %)	14 (0,5 %)
Вагінальні виділення	109 (3,5 %)	408 (13,2 %)
Будь-яке явище венозної тромбоемболії	87 (2,8 %)	140 (4,5 %)
Тромбоемболія глибоких вен, включаючи емболію легеневої артерії	48 (1,6 %)	74 (2,4 %)
Ішемічні порушення мозкового кровообігу	62 (2,0 %)	88 (2,8 %)
Рак ендометрія	4 (0,2 %)	13 (0,6 %)

У групах анастрозолу та тамоксифену спостерігалася така кількість переломів: 22 на 1000 пацієнток-років та 15 на 1000 пацієнток-років відповідно (період спостереження з медіаною 68 місяців). Частота переломів у групі анастрозолу була подібна до такої, яка спостерігалася у пацієнток відповідного віку у постменопаузі. Частота випадків остеопорозу становила 10,5 % у пацієнток, яких лікували анастрозолом, та 7,3 % у пацієнток, яких лікували тамоксифеном.
Не було встановлено, чи відображає частота переломів та частота остеопорозу, які спостерігалися у дослідженні у пацієнток, які отримували анастрозол, протекторний ефект тамоксифену, специфічний ефект анастрозолу або обидва ефекти.

Термін придатності. 4 роки.
Не застосовувати після закінчення терміну придатності!

Умови зберігання.
Не потребує спеціальних умов зберігання.
Зберігати в недоступному для дітей місці!

Упаковка.
По 14 таблеток у блістері; по 2 блістери в картонній пачці.

Категорія відпуску.
За рецептом.

Виробник.
Ремедика ТОВ.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.
Вул. Ахарнон, Лімассол Індустріал Естате, 3056 Лімассол, Кіпр (будівля 1 - головна, будівля 2 - пеніциліни, будівля 4 - цефалоспорини, будівля 5 - протипухлинні/гормони, будівля 10 -протипухлинні).

Заявник.
АТ «Гріндекс»

Місцезнаходження заявника та/або представника заявника.
Вул. Крустпілс, 53, Рига, LV-1057, Латвія.
Тел./факс: +371 67083205 / +371 67083505
Ел.пошта: grindeks@grindekslv

ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению лекарственного средства

АКСАСТРОЛ®
(AXASTROL)

Состав:
действующее вещество: anastrozolum;
1 таблетка содержит 1 мг анастрозола;
вспомогательные вещества: лактоза, моногидрат; крахмал кукурузный; повидон К-30; целлюлоза микрокристаллическая; натрия крахмалгликолят (тип А); кремния диоксид коллоидный безводный; магния стеарат; тальк;
оболочка: гипромеллоза, макрогол 400, титана диоксид (Е 171), тальк.

Лекарственная форма.
Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.
Основные физико-химические свойства: белые круглые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, с диаметром приблизительно 6,6 мм.

Фармакотерапевтическая группа.
Антагонисты гормонов и аналогичные средства. Ингибиторы ароматазы.
Код АТХ L02B G03.

Фармакологические свойства.
Фармакодинамика.
Анастрозол является мощным высокоселективным нестероидным ингибитором ароматазы. У женщин в постменопаузе эстрадиол в основном продуцируется путем преобразования андростендиона в эстрон с помощью фермента ароматазы в периферических тканях. Эстрон далее превращается в эстрадиол. Снижение уровня циркулирующего эстрадиола оказывает терапевтический эффект у женщин, больных раком молочной железы. У женщин в постменопаузе прием анастрозола в суточной дозе 1 мг приводит к снижению уровня эстрадиола на 80 %.
Анастрозол не имеет прогестагенной и андрогенной активности; в суточных дозах до 10 мг не влияет на секрецию кортизола и альдостерона, измеренную до и после стандартного теста на стимуляцию адренокортикотропного гормона (АКТГ). Таким образом, нет необходимости в заместительном введении кортикостероидов.
Клиническая эффективность и безопасность
Распространенный рак молочной железы.
Терапия первой линии для женщин в постменопаузе с распространенным раком молочной железы.
В клинических исследованиях оценивалась эффективность анастрозола в дозе 1 мг и тамоксифена (препарат первой линии для лечения местно-распространенного или метастатического рака молочной железы с положительными или неизвестными показателями рецепторов гормонов у женщин в постменопаузе) в дозе 20 мг при приеме 1 раз в сутки. Главным конечным результатом были время прогрессирования опухолей, частота объективного ответа опухоли и безопасность.
Оценка главных конечных показателей показала, что анастрозол имел статистически значимое преимущество над тамоксифеном относительно времени прогрессирования опухоли (медиана времени прогрессирования 11,1 и 5,6 месяца для анастрозола и тамоксифена соответственно); частота объективного ответа опухоли была одинаковой для обоих препаратов.
Другое исследование продемонстрировало, что частота объективного ответа опухоли и время прогрессирования опухоли для анастрозола и тамоксифена были подобными. Оценка вторичных конечных показателей подтвердила оценку главных конечных показателей эффективности. Достаточно низкий уровень летальности в группах лечения обоих исследований не дал возможности сделать выводы о различии показателей общей выживаемости.
Терапия второй линии для женщин в постменопаузе с распространенным раком молочной железы.
Анастрозол в дозах 1 мг или 10 мг 1 раз в сутки и мегестрола ацетат в дозе 40 мг 4 раза в сутки изучали в двух контролируемых клинических исследованиях при участии женщин в постменопаузе с распространенным

раком молочной железы, у которых заболевание прогрессировало после лечения тамоксифеном распространенного рака молочной железы или рака молочной железы на ранней стадии. Время прогрессирования и частота объективного ответа были основными показателями эффективности. Также определяли частоту случаев пролонгированного (более 24 недель) стабильного заболевания, частоту прогрессирования и общую выживаемость. В обоих исследованиях значительных отличий между группами лечения относительно любого из параметров эффективности выявлено не было.

Минеральная плотность костей (МПК).

В исследованиях III/IV фазы женщины в постменопаузе с ранним раком молочной железы с положительными показателями рецепторов гормонов, которым планировалось назначение анастрозола в дозе 1 мг/сутки, были распределены на группы с низким, средним и высоким риском в соответствии к существующему у них риску возникновения остеопоротического перелома. Главным параметром эффективности был анализ плотности костной массы поясничного отдела позвоночника с использованием сканирования ДЭР А. Все пациентки получали витамин D и кальций. Пациентки в группе с низким риском получали только анастрозол; пациентки в группе со средним риском получали анастрозол и резидронат в дозе 35 мг 1 раз в неделю или анастрозол и плацебо; пациентки в группе с высоким риском получали анастрозол и резедронат в дозе 35 мг 1 раз в неделю. Главным конечным показателем было изменение плотности костной массы поясничного отдела позвоночника через 12 месяцев по сравнению с исходным уровнем.

Обновленный анализ через 12 месяцев показал, что у пациенток со средним и высоким риском возникновения остеопоротического перелома не наблюдалось уменьшения плотности костной массы при лечении анастрозолом в дозе 1 мг/сутки в комбинации с ризедронатом в дозе 35 мг 1 раз в неделю. Кроме того, снижение МПК, которое не было статистически значимым, наблюдалось в группе с низким риском при лечении только анастрозолом в дозе 1 мг/сутки. Эти результаты были отражены в дополнительной переменной эффективности, изменения общей МПК бедра через 12 месяцев в сравнении с исходным уровнем. Эти исследования доказывают, что целесообразно рассматривать применение бифосфонатов при возможной потере костной ткани у женщин в постменопаузе с раком молочной железы на ранних стадиях, которым планируется назначение анастрозола.

Фармакокинетика.

Всасывание

Всасывание анастрозола быстрое, максимальная концентрация в плазме крови достигается в течение 2 часов после приема (натощак). Пища немного замедляет скорость, но не степень всасывания. Незначительные изменения скорости всасывания не приводят к клинически значимому влиянию на равновесную концентрацию в плазме крови при применении анастрозола 1 раз в сутки. Примерно 90-95 % равновесной концентрации анастрозола в плазме крови достигается после 7 дней применения препарата, накапливание является 3-4-кратным. Нет сведений о зависимости фармакокинетических параметров анастрозола от времени или дозы. Фармакокинетика анастрозола не зависит от возраста женщин в постменопаузе.

Распределение

Только 40 % анастрозола связывается с белками плазмы крови.

Метаболизм и выведение

Анастрозол экстенсивно метаболизируется у женщин в постменопаузе, менее 10 % дозы выводится с мочой в неизмененном виде в течение 72 часов после приема. Анастрозол выводится медленно, период полувыведения составляет 40-50 часов. Метаболизм анастрозола осуществляется путем N-деалкилирования, гидроксилирования и глюкуронизации. Метаболиты выводятся преимущественно с мочой. Триазол, основной метаболит анастрозола в плазме крови, не ингибирует ароматазу.

Нарушение функции почек или печени

Концентрации анастрозола в плазме крови добровольцев с циррозом печени были в пределах диапазона концентраций, которые наблюдались у здоровых субъектов.

Концентрации анастрозола в плазме крови, которые наблюдались во время долгосрочных исследований эффективности у пациентов с нарушением функции почек, находились в пределах диапазона концентраций анастрозола в плазме крови, которые наблюдались у пациентов без нарушения функции почек. Применение анастрозола пациентам с тяжелым нарушением функции почек требует осторожности.

Клинические характеристики.

Показания.

Лечение распространенного рака молочной железы с позитивными показателями рецепторов гормонов у женщин в постменопаузе.

Противопоказания.

- Известная гиперчувствительность к анастрозолу или к любому компоненту препарата;
- период беременности или кормления грудью.

Особые меры предосторожности.

Любые неиспользованные лекарственные средства или отходы необходимо утилизировать в соответствии с местными требованиями.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.

Анастрозол *in vitro* угнетает ферменты CYP 1A2, CYP 2C8/9 и CYP 3A4. Клинические исследования с применением антипирина и варфарина продемонстрировали, что анастрозол в дозе 1 мг существенно не угнетает метаболизм антипирина и R- и S-варфарина. Такие данные свидетельствуют о том, что одновременное применение анастрозола с другими лекарственными средствами вряд ли приведет к клинически значимым взаимодействиям лекарственных средств, опосредованных ферментами CYP. Ферменты, которые опосредуют метаболизм анастрозола, не были идентифицированы. Циметидин, слабый неспецифический ингибитор ферментов CYP, не влияет на плазматические концентрации анастрозола. Данные о влиянии мощных ингибиторов CYP отсутствуют.

Изучение базы данных относительно безопасности препарата, накопленной в ходе клинических исследований, не выявило данных о клинически значимых лекарственных взаимодействиях у пациенток, которые одновременно принимали анастрозол и другие часто назначаемые препараты. О клинически значимых взаимодействиях с бифосфонатами не сообщалось.

Следует избегать одновременного применения тамоксифена без средств, которые содержат эстрогены, с анастрозолом, поскольку это может ослабить его фармакологическое действие.

Особенности применения.

Общие

Анастрозол не следует применять женщинам в пременопаузе. Наступление менопаузы должно быть подтверждено с помощью биохимического анализа, если гормональный статус пациенток невозможно установить с помощью клинических методов. Отсутствуют данные относительно одновременного применения анастрозола с аналогами рилизинг-фактора лютеинизирующего гормона (РФЛГ).

У женщин с имеющейся ишемической болезнью сердца в ходе исследования ATAC наблюдалось увеличение частоты ишемических сердечно-сосудистых событий при применении анастрозола (у 17 % больных, которые получали анастрозол, и у 10 % пациенток, которые получали тамоксифен). Необходимо взвесить риски и преимущества лечения анастрозолом пациенток с ишемической болезнью сердца (см. раздел «Побочные реакции»).

Влияние на минеральную плотность костей

Поскольку анастрозол снижает уровень циркулирующего эстрогена, это может привести к снижению минеральной плотности костей с возможным увеличением риска переломов.

У женщин, больных остеопорозом или с риском остеопороза, следует оценивать минеральную плотность костей при помощи денситометрии костей, например, используя двухэнергетическую рентгеновскую абсорбциометрию (ДЭРА), в начале лечения и с регулярными интервалами после лечения. При необходимости следует назначать лечение или профилактику остеопороза и тщательно наблюдать за состоянием пациентки. Применение специфических средств, например бифосфонатов, может остановить дальнейшую потерю минеральной плотности костей, вызванную анастрозолом у женщин в постменопаузе; следует оценить целесообразность такого применения.

Нарушение функции печени

Анастрозол не исследовали у пациенток с раком молочной железы и с умеренными и тяжелыми нарушениями функции печени. У пациенток с нарушением функции печени экспозиция анастрозола может быть увеличенной; применение анастрозола пациенткам с умеренными или тяжелыми нарушениями функции печени требует осторожности. Лечение должно базироваться на оценке соотношения пользы и риска для каждой отдельной пациентки.

Нарушения функции почек

Анастрозол не исследовали у пациенток с раком молочной железы и с умеренными и тяжелыми нарушениями функции почек. Экспозиция анастрозола не увеличивается у пациенток с тяжелым нарушением функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) <30 мл/мин); применение анастрозола пациенткам с тяжелым нарушением функции почек требует осторожности.

Дети

Анастрозол не показан для применения детям, поскольку для этой группы пациентов безопасность и эффективность установлены не были.

Гиперчувствительность к лактозе

Препарат содержит лактозу. Пациенткам с редкой наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом *Lapp*-лактазы или мальабсорбцией глюкозы-галактозы нельзя назначать данное лекарственное средство.

Применение в период беременности или кормления грудью.

Исследования на животных продемонстрировали репродуктивную токсичность.

Данные по применению анастрозола беременным женщинам отсутствуют. Анастрозол противопоказан в период беременности.

Данные по применению анастрозола в период кормления грудью отсутствуют, поэтому препарат противопоказан этой категории пациентов.

Фертильность

Влияние анастрозола на фертильность человека не изучено.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами.

Анастрозол не влияет или имеет незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с другими механизмами. Однако были получены сообщения о случаях астении и сонливости, связанных с применением препарата; поэтому следует придерживаться осторожности во время управления транспортными средствами или работе с другими механизмами, если наблюдаются такие симптомы.

Способ применения и дозы.

Препарат принимать перорально.

Рекомендованная доза для взрослых, включая женщин пожилого возраста, составляет 1 таблетку (1 мг) 1 раз в сутки.

При инвазивном раке молочной железы с позитивными показателями рецепторов гормонов на ранних стадиях у женщин в постменопаузе рекомендованная длительность адъювантного эндокринного лечения составляет 5 лет.

Почечная недостаточность: пациенткам с легкими или умеренными нарушениями функции почек коррекция дозы не требуется. Применение препарата этой группе пациенток требует осторожности.

Печеночная недостаточность: пациенткам с заболеваниями печени легкой степени тяжести коррекция дозы не требуется. Применение препарата этой группе пациенток требует осторожности.

Дети.

Анастрозол не рекомендуется назначать детям в связи с недостаточностью данных по безопасности и эффективности.

Передозировка.

Клинический опыт случайной передозировки ограничен. В ходе исследований на животных анастрозол продемонстрировал низкую острую токсичность. Во время клинических исследований применяли разные дозировки анастрозола: до 60 мг одноразово здоровым мужчинам-добровольцам и до 10 мг в сутки женщинам

в постменопаузе с распространенным раком молочной железы; эти дозы хорошо переносились. Одноразовая доза анастрозола, которая приводит к симптомам, угрожающим жизни, установлена не была. Специфического антидота при передозировке не существует, лечение должно быть симптоматическим.
При лечении передозировки следует учитывать возможность приема другого препарата или нескольких препаратов. Если пациентка находится в сознании, можно вызвать рвоту. Диализ может быть полезен, так как анастрозол не обладает высокой степенью связывания с протеинами. Рекомендуется общее поддерживающее лечение, включая частый контроль показателей жизнедеятельности и тщательное наблюдение за пациенткой.

Побочные реакции.
В таблице 1 представлены нежелательные реакции, которые наблюдались в ходе клинических и послерегистрационных исследований или были получены в виде спонтанных сообщений. Если не указано другое, категории частоты были рассчитаны на основе количества нежелательных явлений, которые наблюдались в исследовании III фазы при участии женщин в постменопаузе с операбельным раком молочной железы, которые получали адъювантную терапию на протяжении 5 лет.
Приведенные нежелательные реакции распределены по частоте и классам систем органов (КСО). Распределение по частоте проводилось по следующим критериям: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100, <1/10), нечасто (≥1/1000, <1/100), редко (≥1/10000, <1/1000) и очень редко (<1/10000). Наиболее часто сообщалось о таких нежелательных реакциях: головная боль, приливы, тошнота, высыпания, артралгия, нарушение подвижности в суставах, артрит и астения.

Таблица 1

Нежелательные реакции по КСО и частоте		
Со стороны обмена веществ и питания	Часто	Анорексия Гиперхолестеринемия
	Нечасто	Гиперкальциемия (с повышением или без повышения уровня паратиреоидного гормона)
Со стороны нервной системы	Очень часто	Головная боль
	Часто	Сонливость Запястный туннельный синдром * Расстройства чувствительности (включая парестезию, потерю вкуса и изменения вкусовых ощущений)
Со стороны сосудистой системы	Очень часто	Приливы
Со стороны пищеварительной системы	Очень часто	Тошнота
	Часто	Диарея Рвота
Со стороны гепатобилиарной системы	Часто	Повышение уровней щелочной фосфатазы, аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы
	Нечасто	Повышение уровней гамма-ГТ и билирубина Гепатит
Со стороны кожи и подкожной клетчатки	Очень часто	Высыпания
	Часто	Утончение волос (алопеция) Аллергические реакции
	Нечасто	Крапивница

	Редко	Эритема полиморфная Анафилактоидная реакция Кожный васкулит (включая определенное количество сообщений о случаях пурпуры Шенлейна-Геноха)**
	Очень редко	Синдром Стивенса-Джонсона Ангионевротический оттек
Со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани	Очень часто	Артралгия/нарушение подвижности в суставах Артрит Остеопороз
	Часто	Боль в костях Миалгия
	Нечасто	Синдром щелкающего пальца
Со стороны репродуктивной системы и молочной железы	Часто	Сухость влагалища Вагинальное кровотечение***
Системные нарушения и осложнения в месте введения	Очень часто	Астения

* Частота возникновения запястного туннельного синдрома была больше у пациенток, получавших анастрозол в клинических исследованиях по сравнению с пациентками, которые получали тамоксифен. Тем не менее, большинство этих случаев возникало у пациенток с определенными факторами риска развития этого состояния.
** Поскольку в исследованиях ATAC случаи кожного васкулита и пурпуры Шенлейна-Геноха не наблюдались, частота этих явлений может считаться редкой (≥0,01 %, <0,1 %) на основании наихудшего значения точечной оценки.
***Вагинальные кровотечения возникали часто, в основном у пациенток с распространенным раком молочной железы во время первых нескольких недель после смены гормональной терапии на лечение анастрозолом. Если кровотечения продолжаются, следует провести дальнейшее обследование.

Во время исследования III фазы, проведенного при участии женщин в постменопаузе с операбельным раком молочной железы, получавших лечение на протяжении 5 лет, ишемические явления со стороны сердечно-сосудистой системы наблюдались чаще у пациенток, которые получали анастрозол, по сранению с теми, кто получал тамоксифен, хотя отличие не было статистически значимым. Наблюдаемая разница была обусловлена в большинстве сообщениями о стенокардии и ассоциировалась с подгруппой пациенток, которые и ранее страдали ишемической болезнью сердца.
В таблице 2 приводится частота предварительно заданных нежелательных явлений в исследовании ATAC (период наблюдения с медианой 68 месяцев) независимо от причин их возникновения, наблюдавшихся у пациенток во время лечения и в период до 14 дней после прекращения лечения.

Таблица 2

Нежелательные явления	Анастрозол (N=3092)	Тамоксифен (N=3094)
Приливы	1104 (35,7 %)	1264 (40,9 %)
Боль/нарушения подвижности в суставах	1100 (35,6 %)	911 (29,4 %)
Нарушение настроения	597 (19,3 %)	554 (17,9 %)
Слабость/астения	575 (18,6 %)	544 (17,6 %)
Тошнота и рвота	393 (12,7 %)	384 (12,4 %)
Переломы	315 (10,2 %)	209 (6,8 %)

Нежелательные явления	Анастрозол (N=3092)	Тамоксифен (N=3094)
Переломы позвоночника, бедра или запястья /перелом Коллиса	133 (4,3 %)	91 (2,9 %)
Переломы запястья/перелом Коллиса	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 %)
Ишемическая болезнь сердца	127 (4,1 %)	104 (3,4 %)
Стенокардия	71 (2,3 %)	51 (1,6 %)
Инфаркт миокарда	37 (1,2 %)	34 (1,1 %)
Заболевание коронарных артерий	25 (0,8 %)	23 (0,7 %)
Ишемия миокарда	22 (0,7 %)	14 (0,5 %)
Вагинальные выделения	109 (3,5 %)	408 (13,2 %)
Любое явление венозной тромбоэмболии	87 (2,8 %)	140 (4,5 %)
Тромбоэмболия глубоких вен, включая эмболию 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 %)

В группах анастрозола и тамоксифена наблюдалось следующее количество переломов: 22 на 1000 пациенток-лет и 15 на 1000 пациенток-лет соответственно (период наблюдения с медианой 68 месяцев). Частота переломов в группе анастрозола была подобна таковой, которая налюдалась у пациенток соответствующего возраста в постменопаузе. Частота случаев остеопороза составляла 10,5 % у пациенток, которых лечили анастрозолом, и 7,3 % у пациенток, которых лечили тамоксифеном.
Не было установлено, отражает ли частота переломов и частота остеопороза, которые наблюдались в исследовании у пациенток, получавших анастрозол, протекторный эффект тамоксифена, специфический эффект анастрозола или оба эффекта.

Срок годности. 4 года.
Не применять после окончания срока годности.

Условия хранения.
Не требует специальных условий хранения.
Хранить в недоступном для детей месте!

Упаковка.
По 14 таблеток в блистере; по 2 блистера в картонной пачке.

Категория отпуска. По рецепту.

Производитель.
Ремедика ООО.

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности.
Ул. Ахарнон, Лимассол Индустриал Эстате, 3056 Лимассол, Кипр (здание 1 - главное, здание 2 - пенициллины, здание 4 - цефалоспорины, здание 5 - противоопухолевые/гормоны, здание 10 - противоопухолевые).

Заявитель.
АО «Гриндекс».

Местонахождение заявителя и/или представителя заявителя.

Ул. Крустпилс, 53, Рига, LV-1057, Латвия.
Тел./факс: +371 67083205 / +371 67083505
Эл.почта: grindeks@grindekslv