

УТВЕРЖДЕНА
Приказом Председателя
РГУ «Комитет медицинского
и фармацевтического контроля
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан»
от «15» 02 2022 г.
№N048358

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Аримидекс, 1 мг, таблетки, покрытые оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

2.1 Общее описание

Анастрозол

2.2 Качественный и количественный состав

Одна таблетка содержит

активное вещество - анастрозол 1 мг

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат 93 мг на 1 таблетку.

Полный список вспомогательных веществ см. в пункте 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки круглой формы, двояковыпуклые, покрытые оболочкой белого цвета, с гравировкой А (оканчивающаяся справа стрелкой) на одной стороне и Adx 1 на другой.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

- терапия распространенного гормон-рецептор-положительного рака молочной железы у женщин в постменопаузе
- адъювантная терапия раннего гормон-рецептор-положительного рака молочной железы у женщин в постменопаузе
- адъювантная терапия раннего гормон-рецептор-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

Рекомендуемая доза для взрослых, включая пожилых людей, составляет 1 мг (1 таблетка) препарата 1 раз в сутки.

Для женщин с ранним гормон-рецептор-положительным раком молочной железы в постменопаузе рекомендуемая продолжительность адъювантной эндокринной терапии составляет 5 лет.

Особые группы пациентов

Почечная недостаточность

У пациентов с легкой и умеренной степенью почечной недостаточности коррекция дозы не требуется. У пациентов с тяжелой степенью почечной недостаточности препарат Аримидекс следует применять с осторожностью.

Печеночная недостаточность

У пациентов с заболеваниями печени легкой степени коррекция дозы не требуется. У

пациентов с умеренной и тяжелой степенью печеночной недостаточности препарат Аримидекс следует применять с осторожностью.

Дети

Безопасность и эффективность препарата Аримидекс у детей или подростков в возрасте до 18 лет не установлена.

Способ применения

Для приема внутрь.

4.3. Противопоказания

- гиперчувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1
- менопауза у женщин
- сопутствующая терапия тамоксифеном и/или терапия эстрогенсодержащими препаратами
- тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 30 мл/мин)
- умеренная или выраженная недостаточность функции печени (безопасность и эффективность не установлена)
- врожденная непереносимость галактозы, дефицит Lapp- лактазы или мальабсорбция глюкозы-галактозы
- беременность и период лактации
- детский и подростковый возраст до 18 лет

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Общие

Препарат Аримидекс не следует применять у женщин в период менопаузы. Менопаузу следует подтверждать с помощью биохимического исследования (лютеинизирующий гормон (ЛГ), фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) и (или) уровень эстрадиола) у любой пациентки, в отношении которой существуют сомнения относительно статуса менопаузы. Отсутствуют данные, подтверждающие совместное использование препарата Аримидекс с аналогами ЛГРГ.

Следует избегать совместного приема препарата Аримидекс с тамоксифеном или одновременного назначения терапии с применением эстрогена, поскольку это может ослаблять фармакологическое действие препарата Аримидекс.

Влияние на минеральную плотность костной ткани

Снижая уровень циркулирующего эстрадиола, препарат Аримидекс может вызывать снижение минеральной плотности костной ткани с возможным последующим повышенным риском переломов костей.

Женщины с остеопорозом или с риском развития остеопороза должны пройти официальную оценку минеральной плотности костной ткани в начале лечения и через регулярные промежутки времени в дальнейшем. При необходимости следует начинать лечение или профилактику остеопороза и проводить тщательный мониторинг. Может быть рассмотрено использование специальных методов лечения, например, применение бисфосфонатов, которое может остановить дальнейшую потерю минералов костной ткани, вызванную препаратом Аримидекс у женщин в период постменопаузы.

Печеночная недостаточность

Аримидекс не был исследован у пациенток с раком молочной железы и умеренной или тяжелой степенью печеночной недостаточности. Воздействие анастрозола может быть усилено у пациентов с нарушением функции печени. Пациенткам с умеренной и тяжелой печеночной недостаточностью следует назначать Аримидекс с осторожностью. Лечение должно быть основано на оценке соотношения польза - риск для каждой конкретной пациентки.

Почечная недостаточность

Аримидекс не был исследован у пациенток с раком молочной железы и тяжелой почечной недостаточностью (СКФ <30 мл/мин). Пациенткам с тяжелой почечной недостаточностью следует назначать Аримидекс с осторожностью.

Гиперчувствительность к лактозе

Этот препарат содержит лактозу. Пациентам с редкой наследственной непереносимостью галактозы, общей лактазной недостаточностью и глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать данный лекарственный препарат.

Натрий

Данный лекарственный препарат содержит < 1 ммоль (23 мг) натрия на таблетку то есть, практически не содержит натрия.

Дети

Аримидекс не рекомендован для применения у детей и подростков, так как его безопасность и эффективность для этой группы пациентов не установлены. Аримидекс не следует принимать детям мужского пола с недостатком гормона роста в качестве дополнения к терапии гормоном роста. В базовом клиническом исследовании не были установлены эффективность и безопасность данного препарата. Поскольку анастрозол снижает уровень эстрадиола, препарат Аримидекс не следует назначать детям женского пола с дефицитом гормона роста в качестве дополнения к терапии гормоном роста. Долгосрочные данные по безопасности применения у детей и подростков отсутствуют.

4.5. Взаимодействия с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Анастрозол ингибирует ферменты системы цитохрома P450 (CYP 1A2, 2C8/9 и 3A4) *in vitro*. Клинические исследования антипирина и варфарина показали, что анастрозол в дозировке 1 мг не оказывает значительного ингибирующего действия на метаболизм антипирина и R-, S-варфарина, что указывает на то, что совместный прием препарата Аримидекс с другими лекарственными препаратами вряд ли приведет к клинически значимым лекарственным взаимодействиям, обусловленным ферментами системы цитохрома P450.

Ферменты, обуславливающие метаболизм анастрозола выявлены не были. Циметидин, являющийся слабым неспецифическим ингибитором ферментов системы цитохрома P450, не оказывает влияния на концентрации анастрозола в плазме. Влияние сильных ингибиторов цитохрома P450 неизвестно.

Обзор базы данных по безопасности, полученных в ходе клинических исследований, не выявил доказательств, подтверждающих наличие клинически значимого взаимодействия у получавших препарат Аримидекс пациенток, которые также дополнительно получали другие часто назначаемые лекарственные препараты. Также не были выявлены клинически значимые взаимодействия с бисфосфонатами.

Следует избегать совместного приема препарата Аримидекс с тамоксифеном или препаратами содержащими эстроген, поскольку это может ослаблять фармакологическое действие препарата Аримидекс.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Данные о применении препарата Аримидекс беременными женщинами отсутствуют. В исследованиях на животных наблюдалась репродуктивная токсичность. Аримидекс противопоказан к применению во время беременности.

Кормление грудью

Данные о применении препарата Аримидекс в период лактации отсутствуют. Препарат Аримидекс противопоказан к применению во время грудного вскармливания.

Фертильность

Исследования влияния препарат Аримидекс на фертильность человека не проводились. В

исследованиях на животных наблюдалась репродуктивная токсичность .

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Препарат Аримидекс не влияет или влияет незначительно на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Тем не менее, при применении препарата Аримидекс сообщалась о развитии астении и сонливости, поэтому следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и работе с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

В следующей таблице представлены нежелательные реакции, выявленные в ходе клинических испытаний, постмаркетинговых исследований или в результате спонтанных сообщений. Если не указано иное, категории частоты были рассчитаны на основе количества нежелательных явлений, о которых сообщалось в большом исследовании III фазы, проведенном с участием 9 366 женщин в период постменопаузы с операбельным раком молочной железы, получавших адъювантную терапию в течение пяти лет (исследование препаратов Аримидекс, Тамоксифен, по отдельности или в сочетании (АТАС)).

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции классифицированы по частоте развития и классу систем органов. Категории частоты определяются в соответствии со следующими условными обозначениями: очень часто ($\geq 1/10$), часто (от $\geq 1/100$ до $<1/10$), не часто (от $\geq 1/1000$ до $<1/100$), редко (от $\geq 1/10000$ до $<1/1000$), очень редко ($<1/10000$), неизвестно (исходя из известных данных, частота не может быть оценена).

Таблица 1. Распределение нежелательных реакций по системно-органному классу и частоте развития

Распределение нежелательных реакций по СОК и частоте и развития		
Нарушения обмена веществ и питания	Часто	Анорексия Гиперхолестеринемия
	Нечасто	Гиперкальциемия (с повышением уровня паратиреоидного гормона или без него)
Нарушения психики	Очень часто	Депрессия
Нарушения со стороны нервной системы	Очень часто	Головная боль
	Часто	Сонливость Синдром запястного канала* Сенсорные нарушения (включая парестезию, потерю вкуса и извращение вкуса)
Нарушения со стороны сосудов	Очень часто	Приливы
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Очень часто	Тошнота
	Часто	Диарея Рвота
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Часто	Повышение уровня щелочной фосфатазы, аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы
	Нечасто	Повышение уровня ГГТ и

		билирубина Гепатит
Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки	Очень часто	Сыпь
	Часто	Поредение волос (алопеция) Аллергические реакции
	Нечасто	Крапивница
	Редко	Многорморфная эритема Анафилактоидная реакция Кожный васкулит (включая некоторые сообщения о пурпуре Шенлейна-Геноха)**
	Очень редко	Синдром Стивенса-Джонсона Ангioneвротический отек
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Очень часто	Артралгия/скованность суставов Артрит Остеопороз
	Часто	Боль в костях Миалгия
	Нечасто	Синдром щелкающего пальца
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	Часто	Сухость влагалища Вагинальное кровотечение***
Общие нарушения и реакции в месте введения	Очень часто	Астенический синдром

* В ходе клинических исследований случаи синдрома запястного канала в большем количестве были зарегистрированы у пациентов, получавших лечение препаратом Аримидекс, по сравнению с пациентами, получавшими лечение препаратом Тамоксифен. Однако большинство этих явлений возникло у пациентов с определенными факторами риска развития этого состояния.

** Поскольку кожный васкулит и пурпура Шенлейна-Геноха не наблюдались в ходе исследования АТАС, категорию частоты для этих явлений можно рассматривать как «редкие» ($\geq 0.01\%$ и $< 0.1\%$) на основании худшего значения точечной оценки.

*** Вагинальные кровотечения наблюдались часто, в основном у пациентов с распространенным раком молочной железы, в течение первых нескольких недель после перехода с предшествующей гормональной терапии на лечение препаратом Аримидекс. При продолжающемся кровотечении, следует рассмотреть возможность дальнейшего обследования.

В таблице ниже представлена частота предварительно указанных нежелательных явлений в исследовании АТАС при медиане продолжительности последующего наблюдения 68 месяцев, независимо от причинно-следственной связи, у пациентов, получавших терапию в рамках клинического исследования, и в течение 14 дней после ее прекращения.

Таблица 2. Предварительно указанные нежелательные явления в исследовании АТАС

Нежелательные явления	Аримидекс (N = 3 092)	Тамоксифен (N = 3 094)
Приливы	1 104 (35.7 %)	1 264 (40.9 %)
Боль в суставах/скованность	1 100 (35.6 %)	911 (29.4 %)
Расстройство настроения	597 (19.3 %)	554 (17.9 %)
Повышенная утомляемость/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/Коллеса	133	(4.3 %)	91	(2.9 %)
Переломы запястья/Коллеса	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 %)
Ишемическое заболевание сердечно-сосудистой системы	127	(4.1 %)	104	(3.4 %)
Стенокардия	71	(2.3 %)	51	(1.6 %)
Инфаркт миокарда	37	(1.2 %)	34	(1.1 %)
Ишемическое коронарное нарушение	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 тромбоземболическое осложнение	87	(2.8 %)	140	(4.5 %)
Тромбоз глубоких вен, включая тромбоземболию легочной артерии (ТЭЛА)	48	(1.6 %)	74	(2.4 %)
Ишемические цереброваскулярные осложнения	62	(2.0 %)	88	(2.8 %)
Рак эндометрия	4	(0.2 %)	13	(0.6 %)

В группах приема препарата Аримидекс и Тамоксифен при медиане продолжительности последующего наблюдения 68 месяцев частота возникновения переломов составила 22 на 1 000 пациенто-лет и 15 на 1 000 пациенто-лет, соответственно. Наблюдаемая частота переломов при приеме препарата Аримидекс аналогична диапазону, зарегистрированному в постменопаузальных популяциях соответствующего возраста. Частота остеопороза составила 10.5 % у пациентов, получавших Аримидекс, и 7.3 % у пациентов, получавших Тамоксифен.

Не было определено, отражает ли частота переломов и остеопороза, наблюдаемые у пациентов, получающих лечение препаратом Аримидекс в исследовании АТАС, защитный эффект препарата Тамоксифен, специфический эффект препарата Аримидекс или и то, и другое.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации ЛП с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» ЛП. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях ЛП через национальную систему сообщения о нежелательных реакциях РК.

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий»

<http://www.ndda.kz>

4.9. Передозировка.

Клинический опыт случайной передозировки ограничен. В исследованиях на животных анастрозол продемонстрировал низкую острую токсичность. Были проведены клинические исследования с различными дозами препарата Аримидекс: с разовой дозой до 60 мг для здоровых добровольцев мужского пола и до 10 мг для женщин в период постменопаузы с распространенным раком молочной железы; эти дозы хорошо переносились. Разовая доза препарата Аримидекс, вызывающая опасные для жизни симптомы, не установлена.

Лечение: специфического антидота в случае передозировки не существует; в случае передозировки лечение должно быть симптоматическим. При лечении передозировки следует учитывать возможность приема нескольких препаратов. Можно индуцировать

рвоту, если пациент находится в сознании. Может быть полезно проведение диализа, поскольку Аримидекс плохо связывается с белками. Рекомендуется общая поддерживающая терапия, наблюдение и контроль функции жизненно важных органов и систем.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства.

Фармакотерапевтическая группа: Антинеопластические и иммуномодулирующие препараты. Эндокринная терапия. Гормонов антагонисты и их аналоги. Ароматазы ингибиторы. Анастрозол.

Код АТХ L02BG03

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Препарат Аримидекс является высокоселективным нестероидным ингибитором ароматазы - фермента, с помощью которого у женщин в постменопаузе андростендион в периферических тканях превращается в эстрон и далее в эстрадиол. Доказано, что снижение уровня циркулирующего эстрадиола оказывает положительный терапевтический эффект у женщин с раком молочной железы. У женщин в постменопаузе препарат Аримидекс в суточной дозе 1 мг вызывает снижение уровня эстрадиола на 80%. Препарат Аримидекс не обладает прогестагенной, андрогенной и эстрогенной активностью.

Препарат Аримидекс в суточных дозах до 10 мг не оказывает влияния на секрецию кортизола и альдостерона, измеренную до или после выполнения стандартного нагрузочного теста с использованием адренкортикотропного гормона (АКТГ), следовательно, при применении препарата Аримидекс не требуется заместительного введения кортикостероидов.

Клиническая эффективность и безопасность

Распространенный рак молочной железы

Терапия первой линии у женщин в период постменопаузы с распространенным раком молочной железы

Два двойных слепых контролируемых клинических исследования аналогичного дизайна (исследование 1033IL/0030 и исследование 1033IL/0027) были проведены для оценки эффективности препарата Аримидекс в сравнении с препаратом Тамоксифен в качестве терапии первой линии для лечения гормон-рецептор-положительного и гормон-рецептор неизвестного местнораспространенного или метастатического рака молочной железы у женщин в период постменопаузы. В общей сложности 1 021 пациент был рандомизирован для получения 1 мг препарата Аримидекс один раз в сутки или 20 мг препарата Тамоксифен один раз в сутки. Первичными конечными точками обоих исследований были время до прогрессирования опухоли, частота объективного ответа опухоли и безопасность.

В отношении первичных конечных точек, исследование 1033IL/0030 показало, что препарат Аримидекс имел статистически значимое преимущество перед препаратом Тамоксифен в отношении времени до прогрессирования опухоли (отношение рисков (ОР) 1.42, 95 % доверительный интервал (ДИ) (1.11, 1.82). Медиана времени до прогрессирования составила 11.1 и 5.6 месяца для препаратов Аримидекс и Тамоксифен соответственно, $p = 0.006$); Частота объективного ответа опухоли для препаратов Аримидекс и Тамоксифен была аналогичной. Исследование 1033IL/0027 показало, что при применении препаратов Аримидекс и Тамоксифен отмечались аналогичная частота

объективного ответа опухоли и время до прогрессирования опухоли. Результаты по эффективности для вторичных конечных точек подтвердили результаты для первичных конечных точек. Для того, чтобы сделать выводы о различиях общей выживаемости, было зарегистрировано слишком мало смертей в обоих клинических исследованиях.

Терапия второй линии у женщин в период постменопаузы с распространенным раком молочной железы

Препарат Аримидекс изучали в двух контролируемых клинических исследованиях (исследование 0004 и исследование 0005) у женщин в период постменопаузы с распространенным раком молочной железы на поздних или ранних стадиях, у которых после терапии препаратом Тамоксифен наблюдалось прогрессирование рака молочной железы. В общей сложности 764 пациента были рандомизированы для получения однократной суточной дозы препарата Аримидекс 1 мг или 10 мг или препарата Мегестрола ацетат в дозе 40 мг четыре раза в сутки. Основными показателями эффективности были время до прогрессирования и частота объективных ответов. Также рассчитывали частоту длительного (в течение более 24 недель) стабильного заболевания, частоту прогрессирования и выживаемость. В обоих исследованиях не было отмечено значимых различий между группами лечения в отношении любого из показателей эффективности.

Адьювантная терапия раннего инвазивного рака молочной железы для гормон-рецептор-положительных пациентов

В большом исследовании III фазы, проведенном с участием 9 366 женщин в период постменопаузы с операбельным раком молочной железы, получавших лечение в течение 5 лет (см. ниже), было показано статистически значимое превосходство препарата Аримидекс по сравнению с препаратом Тамоксифен в отношении безрецидивной выживаемости. Отмечалась наибольшая величина пользы препарата Аримидекс по сравнению с препаратом Тамоксифен в отношении безрецидивной выживаемости для проспективно определенной гормон-рецептор-положительной популяции.

Таблица 3. Резюме по конечным точкам исследования АТАС: анализ завершения 5-летней терапии

Конечные точки эффективности	Количество явлений (частота)			
	Популяция в зависимости от назначенного лечения		Гормон-рецептор-положительный статус опухоли	
	Аримидекс (N = 3 125)	Тамоксифен (N = 3 116)	Аримидекс (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	
двусторонний 95 % ДИ	0.78-0.97		0.73-0.94	
Значение p	0.0127		0.0049	
Отдаленная безрецидивная выживаемость^b	500 (16.0)	530 (17.0)	370 (14.1)	394 (15.2)
Отношение рисков	0.94		0.93	
двусторонний 95 % ДИ	0.83-1.06		0.80-1.07	
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	
двусторонний 95 % ДИ	0.70-0.90		0.64-0.87	
Значение p	0.0005		0.0002	

Время до системного рецидива^d	324 (10.4)	375 (12.0)	226 (8.6)	265 (10.2)
Отношение рисков	0.86		0.84	
двусторонний 95 % ДИ	0.74-0.99		0.70-1.00	
Значение p	0.0427		0.0559	
Первичный контралатеральный рак молочной железы	35 (1.1)	59 (1.9)	26 (1.0)	54 (2.1)
Отношение шансов	0.59		0.47	
двусторонний 95 % ДИ	0.39-0.89		0.30-0.76	
Значение p	0.0131		0.0018	
Общая выживаемость^e	411 (13.2)	420 (13.5)	296 (11.3)	301 (11.6)
Отношение рисков	0.97		0.97	
двусторонний 95 % ДИ	0.85-1.12		0.83-1.14	
Значение p	0.7142		0.7339	

^a Безрецидивная выживаемость включает все явления рецидивов и определяется как первое возникновение локально-регионального рецидива, нового контралатерального рака молочной железы, отдаленного рецидива или смерти (по любой причине).

^b Отдаленная безрецидивная выживаемость определяется как первый случай отдаленного рецидива или смерти (по любой причине).

^c Время до рецидива определяется как первое возникновение локально-регионального рецидива, нового контралатерального рака молочной железы, отдаленного рецидива или смерти по причине рака молочной железы.

^d Время до отдаленного рецидива определяется как первое возникновение отдаленного рецидива или смерти по причине рака молочной железы.

^e Количество (%) умерших пациентов.

Использование комбинации препаратов Аримидекса и Тамоксифен не подтвердило каких-либо преимуществ в отношении эффективности по сравнению с использованием препарата Тамоксифен у всех пациентов, а также в гормон-рецептор-положительной популяции. Эта группа лечения была исключена из исследования.

При обновленном последующем наблюдении с медианой продолжительности 10 лет было показано, что долгосрочное сравнение эффектов терапии препаратами Аримидекс и Тамоксифен согласуется с предыдущими исследованиями.

Адьювантная терапия раннего инвазивного рака молочной железы для гормон-рецептор-положительных пациентов, получающих адьювантную терапию препаратом Тамоксифен

В исследовании III фазы (Австрийская группа по исследованию рака молочной железы и колоректального рака (ABCSG) 8), проведенном с участием 2 579 женщин в период постменопаузы с гормон-рецептор-положительным раком молочной железы, перенесших операцию с лучевой терапией или без нее и без химиотерапии (см. ниже), переход на прием препарата Аримидекс через 2 года адьювантной терапии препаратом Тамоксифен показал статистически значимое повышение уровня безрецидивной выживаемости по сравнению с продолжением лечения препаратом Тамоксифен при медиане продолжительности последующего наблюдения 24 месяца.

Таблица 4. Конечная точка исследования ABCSG 8 и резюме результатов

Конечные точки эффективности	Количество явлений (частота)	
	Аримидекс N = 1 297	Тамоксифен N = 1 282
Безрецидивная выживаемость	65 (5.0)	93 (7.3)

Отношение рисков	0.67	
двусторонний 95 % ДИ	0.49-0.92	
Значение p	0.014	
Время до любого рецидива	36 (2.8)	66 (5.1)
Отношение рисков	0.53	
двусторонний 95 % ДИ	0.35-0.79	
Значение p	0.002	
Время до отдаленного рецидива	22 (1.7)	41 (3.2)
Отношение рисков	0.52	
двусторонний 95 % ДИ	0.31-0.88	
Значение p	0.015	
Новый случай контралатерального рака молочной железы	7 (0.5)	15 (1.2)
Отношение шансов	0.46	
двусторонний 95 % ДИ	0.19-1.13	
Значение p	0.090	
Общая выживаемость	43 (3.3)	45 (3.5)
Отношение рисков	0.96	
двусторонний 95 % ДИ	0.63-1.46	
Значение p	0.840	

Два последующих аналогичных исследования (GABG/ARNO 95 и ITA), в одном из которых пациенты подверглись хирургическому вмешательству и химиотерапии, а также объединенный анализ исследований ABCSG 8 и GABG/ARNO 95 подтвердили эти результаты.

Профиль безопасности препарата Аримидекс в этих 3 исследованиях соответствовал известному профилю безопасности, установленному у женщин в период постменопаузы с гормон-рецептор-положительным раком молочной железы на ранней стадии.

Минеральная плотность костей (МПК)

В исследовании III/IV фазы (исследование применения анастрозола с Бисфосфонат Ризедронат (SABER)), где 234 женщины в период постменопаузы с гормон-рецептор-положительным раком молочной железы ранней стадии, получавшие лечение препаратом Аримидекс в дозе 1 мг/сутки, были разделены на группы низкого, среднего и высокого риска в соответствии с существующим риском возникновения перелома в связи с остеопорозом. Первичным показателем эффективности являлся анализ плотности костной массы поясничного отдела позвоночника с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DEXA-сканирования). Все пациенты получали лечение витамином D и кальцием. Пациенты из группы низкого риска получали только препарат Аримидекс (N = 42), пациенты из группы средней степени риска были рандомизированы в группы, получавшие препараты Аримидекс и Ризедронат в дозе 35 мг один раз в неделю (N = 77) или Аримидекс и плацебо (N = 77), а пациенты из группы высокого риска получали Аримидекс и Ризедронат в дозе 35 мг 1 раз в неделю (N = 38). Первичной конечной точкой являлось изменение плотности костной массы поясничного отдела позвоночника через 12 месяцев по сравнению с исходным уровнем.

Результаты основного исследования в течение 12 месяцев показали, что у пациентов, уже находящихся в группе умеренного или высокого риска возникновения переломов в связи с остеопорозом, не отмечалось снижения плотности костной массы (оцениваемой по минеральной плотности костей поясничного отдела позвоночника с помощью DEXA-сканирования) при лечении с использованием комбинации препаратов Аримидекс в дозе

1 мг/сутки и Ризедронат в дозе 35 мг 1 раз в неделю. Кроме того, снижение МПК, которое не было статистически значимым, наблюдалось в группе низкого риска, где пациенты получали только Аримидекс в дозе 1 мг/сутки. Эти результаты были отражены во вторичном показателе эффективности изменения общей МПК бедра по сравнению с исходным уровнем через 12 месяцев.

Данное исследование предоставляет доказательства того, что использование бисфосфонатов может быть рассмотрено для лечения возможной потери минеральных веществ костной ткани у женщин в периоде постменопаузы с ранним раком молочной железы, которым назначено лечение препаратом Аримидекс.

Дети

Препарат Аримидекс не показан для применения у детей и подростков. Его эффективность не была установлена в изученных педиатрических популяциях. Число детей получавших терапии препаратом Аримидекс было слишком ограниченным, чтобы делать какие-либо надежные выводы о безопасности. Данные о потенциальных долгосрочных эффектах лечения детей и подростков препаратом Аримидекс отсутствуют.

Европейское агентство по лекарственным средствам освободило разработчика от обязательства представлять результаты исследований препарата Аримидекс в одной или нескольких подгруппах педиатрической популяции с низким ростом, обусловленным дефицитом гормона роста (GHD), тестотоксикозом, гинекомастией и синдромом МакКьюна-Олбрайта.

Низкий рост, обусловленный дефицитом гормона роста

В многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании участвовали 52 пациента мужского пола пубертатного возраста (в возрасте от 11 до 16 лет включительно) с GHD, получавшие лечение препаратом Аримидекс в дозе 1 мг/сутки в течение от 12 до 36 месяцев или плацебо в сочетании с гормоном роста. Только 14 пациентов, принимавших препарат Аримидекс, завершили исследование в 36 месяцев.

Не было отмечено статистически значимых отличий от показателей плацебо, связанных с ростом, таких как прогнозируемый рост взрослого человека, рост, отклонение от стандарта роста SDS (шкала стандартного отклонения) и скорость роста. Окончательные данные о росте не были получены. Хотя количество детей, получавших лечение, было слишком ограниченным, чтобы сделать какие-либо надежные выводы о безопасности, в группе препарата Аримидекс наблюдалась повышенная частота переломов и тенденция к снижению минеральной плотности костной ткани по сравнению с плацебо.

Тестотоксикоз

В многоцентровом открытом несравнительном исследовании оценивали 14 пациентов мужского пола (в возрасте от 2 до 9 лет) с семейной формой преждевременного полового развития, также известным как тестотоксикоз, которых лечили комбинацией препаратов Аримидекс и Бикалутамид. Основная цель заключалась в оценке эффективности и безопасности этого комбинированного режима терапии в течение 12 месяцев. Тринадцать из 14 пациентов, включенных в исследование, завершили его после 12 месяцев комбинированного лечения (один пациент был потерян для последующего наблюдения). По результатам исследования не было отмечено существенной разницы в скорости роста через 12 месяцев лечения по сравнению со скоростью роста в течение 6 месяцев до включения в исследование.

Исследования гинекомастии

Исследование 0006 являлось многоцентровым рандомизированным двойным слепым исследованием продолжительностью более 12 месяцев, где 82 пациента мужского пола пубертатного возраста (в возрасте 11–18 лет включительно) с гинекомастией, получали препарат Аримидекс в дозе 1 мг/сутки или плацебо 1 раз в сутки на протяжении 6 месяцев. Между группой, получавшей 1 мг препарата Аримидекс, и группой плацебо, не наблюдалось значительной разницы в количестве пациентов, у которых через 6 месяцев

лечения наблюдалось уменьшение общего объема груди на 50 % или более. Исследование 0001 являлось открытым фармакокинетическим исследованием продолжительностью менее 12 месяцев по изучению применения многократных доз препарата Аримидекс в дозе 1 мг/сутки у 36 пациентов пубертатного возраста с гинекомастией. Вторичные цели заключались в оценке доли пациентов с уменьшением рассчитанного объема гинекомастии обеих молочных желез в совокупности не менее чем на 50 % по сравнению с исходным уровнем в период между днем 1 и через 6 месяцев лечения исследуемым препаратом, а также переносимости и безопасности для пациентов. Уменьшение общего объема груди на 50 % или более было отмечено у 56 % (20/36) пациентов через 6 месяцев терапии.

Исследование синдрома МакКьюна-Олбрайта

Исследование 0046 являлось открытым международным многоцентровым эксплоративным исследованием препарата Аримидекс с участием 28 пациентов женского пола (в возрасте от 2 до ≤ 10 лет) с синдромом МакКьюна-Олбрайта (MAS). Основная цель заключалась в оценке безопасности и эффективности препарата Аримидекс при использовании в дозе 1 мг/сутки у пациентов с MAS. Эффективность исследуемого лечения основывалась на доле пациентов, удовлетворяющих определенным критериям, касающимся вагинального кровотечения, костного возраста и скорости роста.

Статистически значимого изменения частоты вагинальных кровотечений на фоне лечения не наблюдалось. Не отмечалось клинически значимых изменений в стадиях Таннера, среднем объеме яичников или среднем объеме матки. Не наблюдалось статистически значимого изменения скорости увеличения костного возраста при лечении по сравнению с исходной скоростью. Скорость роста (см/год) была значительно снижена ($p < 0.05$) по сравнению с уровнем до начала лечения в интервале от месяца 0 до месяца 12 и по сравнению с уровнем до начала лечения до вторых 6 месяцев (от месяца 7 до месяца 12).

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Всасывание анастрозола происходит быстро, и максимальная концентрация в плазме обычно достигается в течение 2 часов после приема внутрь (натощак).

Пища незначительно снижает скорость всасывания, но не его степень, и не приводит к клинически значимому влиянию на равновесную концентрацию препарата в плазме при однократном приеме суточной дозы Аримидекс.

Равновесная плазменная концентрация анастрозола приблизительно от 90 до 95% достигается через 7 дней применения и наблюдается 3-4 кратная его аккумуляция.

Отсутствуют данные о зависимости фармакокинетических показателей анастрозола от времени или дозы. Фармакокинетика анастрозола не зависит от возраста у женщин в постменопаузе.

Распределение

Анастразол связывается с белками плазмы крови только на 40 %.

Элиминация

Анастразол выводится медленно, период полувыведения из плазмы составляет 40-50 часов.

Анастразол экстенсивно метаболизируется у женщин в постменопаузе, и менее 10 % дозы выводится с мочой в неизменном виде в течение 72 часов после приема препарата. Метаболизм анастрозола осуществляется путем N-деалкилирования, гидроксирования и глюкуронизация. Метаболиты выводятся преимущественно с мочой. Триазол, основной метаболит, определяемый в плазме и моче, не ингибирует ароматазу.

Особые популяции больных

Печеночная недостаточность

Кажущийся клиренс (CL/F) анастрозола после приема внутрь был примерно на 30 % ниже у добровольцев со стабильным циррозом печени по сравнению с контрольной группой (исследование 1033IL/0014). Однако концентрации анастрозола в плазме у добровольцев с циррозом печени были в пределах диапазона концентраций, наблюдаемых у здоровых субъектов в других исследованиях. Концентрации анастрозола в плазме, наблюдаемые во время долгосрочных исследований эффективности у пациентов с нарушением функции печени, находились в пределах диапазона концентраций анастрозола в плазме, наблюдаемого у пациентов без нарушения функции печени.

Почечная недостаточность

Кажущийся клиренс (CL/F) анастрозола после приема внутрь не изменился у добровольцев с тяжелым нарушением функции почек (СКФ < 30 мл/мин) в исследовании 1033IL/0018, что согласуется с тем фактом, что анастрозол выводится в основном за счет метаболизма. Концентрации анастрозола в плазме, наблюдаемые во время долгосрочных исследований эффективности у пациентов с нарушением функции почек, находились в пределах диапазона концентраций анастрозола в плазме, наблюдаемого у пациентов без нарушения функции почек. У пациентов с тяжелым нарушением функции почек препарат Аримидекс следует применять с осторожностью (см. разделы 4.2 и 4.4).

Пациенты детского возраста

У пациентов мужского пола с пубертатной гинекомастией (10-17 лет) анастрозол всасывается быстро, широко распределяется и медленно выводится с периодом полувыведения около 2 дней. Клиренс анастрозола у пациентов женского пола (3-10 лет), ниже, чем у пациентов мужского пола старшего возраста, а значение экспозиции выше. Анастрозол у пациентов женского пола широко распределяется и медленно выводится из организма.

5.3. Данные доклинической безопасности

По данным доклинических исследований не было выявлено особой опасности для человека на основании стандартных исследований фармакологической безопасности, токсичности при многократном применении, генотоксичности, канцерогенного потенциала, токсического воздействия на репродуктивную систему для указанной популяции.

Острая токсичность

В исследованиях на животных токсичность наблюдалась только при использовании высоких доз препарата. В исследованиях острой токсичности на грызунах медианная летальная доза анастрозола превышала 100 мг/кг/сутки при приеме внутрь и 50 мг/кг/сутки при внутрибрюшинном введении. В исследовании острой токсичности при приеме внутрь на собаках медианная летальная доза при превышала 45 мг/кг/сутки.

Хроническая токсичность

В исследованиях на животных побочные эффекты наблюдались только при использовании высоких доз. Исследования токсичности с многократным введением проводили у крыс и собак. В исследованиях токсичности для анастрозола не было установлено уровней отсутствия нежелательных эффектов, но те эффекты, которые наблюдались при низких (1 мг/кг/сутки) и средних (собака 3 мг/кг/сутки; крыса 5 мг/кг/сутки) дозах были связаны либо с фармакологическими, либо с фермент-индуцирующими свойствами анастрозола и не сопровождалась значительными токсическими или дегенеративными изменениями.

Мутагенность

Генетические токсикологические исследования анастрозола показывают, что он не является мутагеном или кластогеном.

Репродуктивная токсичность

При исследовании фертильности отлученным самцам крыс вводили анастрозол внутрь в дозе 50 или 400 мг/л вместе с питьевой водой в течение 10 недель. Измеренные средние

концентрации в плазме составили 44.4 (\pm 14.7) нг/мл и 165 (\pm 90) нг/мл соответственно. Показатели спаривания были нарушены в обеих группах, в то время как снижение фертильности было очевидным только при использовании дозы 400 мг/л. Снижение было временным, поскольку все показатели спаривания и фертильности были аналогичны показателям контрольной группы после 9-недельного периода восстановления без лечения.

Введение анастрозола внутрь самок крыс вызывало высокую частоту бесплодия при использовании дозы 1 мг/кг/сутки и увеличивало предимплантационную гибель плода при использовании дозы 0.02 мг/кг/сутки. Эти эффекты наблюдались при клинически значимых дозах. Нельзя исключать данный эффект при использовании препарата у людей. Эти эффекты были связаны с фармакологическими свойствами анастрозола и полностью исчезли после 5-недельного периода отмены препарата.

Введение анастрозола внутрь беременным крысам и кроликам не вызывало тератогенных эффектов в дозах до 1.0 и 0.2 мг/кг/сутки соответственно. Наблюдаемые эффекты (увеличение плаценты у крыс и прерывание беременности у кроликов) были связаны с фармакологическими свойствами вещества.

Выживаемость пометов крыс, получавших анастрозол в дозе 0.02 мг/кг/сутки и выше (с дня 17 беременности до дня 22 после родов), была снижена. Эти эффекты были связаны с фармакологическими эффектами вещества в отношении родов. Не наблюдалось нежелательных эффектов в отношении поведения или репродуктивной способности потомства первого поколения, связанных с лечением матери анастрозолом.

Канцерогенность

Двухлетнее исследование онкогенности на крысах привело к увеличению частоты новообразований печени и стромальных полипов матки у самок и аденом щитовидной железы у самцов только при использовании препарата в высокой дозе (25 мг/кг/сутки). Эти изменения произошли при дозе, которая в 100 раз превышает воздействие терапевтических доз для человека, и не считаются клинически значимыми в отношении применения анастрозола у людей.

Результаты двухлетнего исследования онкогенности на мышах показали индуцирующий эффект в отношении развития доброкачественных опухолей яичников и увеличение частоты лимфопролиферативных новообразований (меньше случаев развития гистиоцитарных сарком у самок и больше смертей в результате лимфом). Эти изменения считаются специфическими для мышей эффектами ингибирования ароматазы и не имеют клинического значения для лечения анастрозолом у людей.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Лактозы моногидрат

Повидон

Натрия крахмала гликолят

Магния стеарат

Вода очищенная

состав оболочки:

Макрогол 300

Гипромеллоза

Титана диоксид (E 171).

6.2. Несовместимость

Не применимо

6.3. Срок годности

5 лет

Не применять по истечении срока годности.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в сухом, защищенном от света месте, при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте!

6.5. Форма выпуска и упаковка.

По 14 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой.

По 2 контурные ячейковые упаковки вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках вкладывают в картонную пачку.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним.

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

6.7. Условия отпуска из аптек

По рецепту

7. ВЛАДЕЛЕЦ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Великобритания

АстраЗенека ЮК Лимитед, Макклсфилд, Чешир

Тел.: +44 (0)20 3749 5000

Факс: +44 (0)20 3749 5000

adverse.events.kz@astrazeneca.com

7.1. ПРЕДСТАВИТЕЛЬ ВЛАДЕЛЬЦА РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Претензии потребителей направлять по адресу:

Республика Казахстан

Представительство ЗАК “АстраЗенека Ю-Кей Лимитед”,

г. Алматы, 050022

ул. Шевченко, 144

Тел.: +7 727 232 14 15; +7 701 0326745

adverse.events.kz@astrazeneca.com, или по ссылке <https://contactazmedical.astrazeneca.com>

8. НОМЕРА РЕГИСТРАЦИОННЫХ УДОСТОВЕРЕНИЙ

РК-ЛС-5№003893

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 15 ноября 2005 г.

Дата последнего подтверждения регистрации (перерегистрации): 04 апреля 2016 г.

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата доступна на официальном сайте

<http://www.ndda.kz>