

## **Состав**

*действующее вещество:* anastrozole;

1 таблетка, покрытая оболочкой, содержит 1 мг анастрозола;

*вспомогательные вещества:* лактоза; натрия крахмала, повидон, магния стеарат

полиэтиленгликоль (ПЭГ 400) \*, гипромеллоза \*, титана диоксид (Е 171) \*.

\* - вспомогательные вещества, относящиеся к пленочной оболочке.

## **Лекарственная форма**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

*Основные физико-химические свойства:* белые, круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, с тиснением «ANA» и «1» с одной стороны.

## **Фармакотерапевтическая группа**

Антагонисты гормонов и родственные средства. Ингибиторы ароматазы. Код АТХ L02B G03.

## **Фармакодинамика**

### Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Анастрозол является мощным и высокоизбирательно нестероидным ингибитором ароматазы. У женщин в постменопаузе эстрадиол в основном продуцируется путем преобразования в периферических тканях андростендиона в эстрон с помощью комплекса фермента ароматазы. Эстрон далее превращается в эстрадиол. Снижение уровня эстрадиола оказывает терапевтический эффект у женщин, больных раком молочной железы. У женщин в постменопаузе прием анастрозола в суточной дозе 1 мг приводил к снижению уровня эстрадиола на 80%, что было подтверждено высокочувствительным аналитическим тестом.

Анастрозол не имеет прогестагенной, андрогенной или эстрогенной активности.

Анастрозол в суточной дозе до 10 мг не влияет на секрецию кортизола и альдостерона, которую измеряли до и после стандартного теста на стимуляцию АКТГ (АКТГ). Следовательно, нет необходимости в заместительной введении

кортикостероидов.

## Клиническая эффективность и безопасность

### *Распространенный рак молочной железы*

#### *Терапия первой линии для женщин в постменопаузе с распространенным раком молочной железы*

Два двойных слепых контролируемых клинических исследования с подобным дизайном (исследование 1033IL / 0030 и исследования 1033IL / 0027) проводились с целью оценки эффективности анастрозола по сравнению с тамоксифеном как препаратом первой линии для лечения местно-распространенного или метастатического рака молочной железы с положительными или неизвестными показателями рецепторов гормонов у женщин в постменопаузе. В общем 1021 пациентку были рандомизированы для применения анастрозола в дозе 1 мг 1 раз в сутки или тамоксифена в дозе 20 мг 1 раз в сутки. Главными конечными результатами в обоих исследованиях были время до прогрессирования опухоли, частота объективного ответа опухоли и безопасность.

Оценка главных конечных показателей исследования 1033IL / 0030 продемонстрировала, что анастрозол имел статистически значимое преимущество над тамоксифеном по времени до прогрессирования опухоли (отношение рисков (ОР) 1,42; 95% доверительный интервал (ДИ) [1,11; 1,82], медиана времени до прогрессирования 11,1 и 5,6 месяца для анастрозола и тамоксифена соответственно,  $p = 0,006$ ) частота объективного ответа опухоли была одинаковой для анастрозола и тамоксифена. Исследование 1033IL / 0027 продемонстрировало, что частота объективного ответа опухоли и время до прогрессирования опухоли для анастрозола и тамоксифена были подобными. Оценка вторичных конечных показателей подтвердила оценку главных конечных показателей эффективности. Достаточно низкий уровень летальных исходов в группах лечения обоих исследований не позволил сделать выводы о различиях показателей общей выживаемости.

#### *Терапия второй линии для женщин в постменопаузе с распространенным раком молочной железы*

Анастрозол изучался в ходе двух контролируемых клинических исследований (исследование 0004 и 0005) с участием 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. В общем 764 пациентки были рандомизированы для применения анастрозола в дозе 1 мг или 10 мг 1 раз в сутки или мегестрол ацетата в дозе 40 мг 4 раза в сутки. Время до 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 значимых различий между группами лечения по любому из параметров эффективности выявлено не было.

*Присадка лечения инвазивного рака молочной железы с положительными показателями рецепторов гормонов на ранних стадиях*

В ходе крупного исследования ИИИ фазы проводилось с участием 9366 женщин в постменопаузе с операбельным раком молочной железы, которых лечили в течение 5 лет (см. Ниже), анастрозол статистически преобладал тамоксифен относительно показателя выживаемости без болезни. Значительно большие преимущества по показателю выживаемости без болезни наблюдались в пользу анастрозола по сравнению с тамоксифеном в проспективное определенной популяции с положительными показателями рецепторов гормонов.

Таблица 1

Суммарная таблица конечных показателей, полученных в ходе исследования АТАС: анализ после завершения лечения, длившегося 5 лет

Конечные показатели эффективности	Количество случаев (частота)			
	ИТТ-популяция (популяция согласно назначенным лечением)		Опухоль с положительными показателями рецепторов гормонов	
	Анастрозол (N=3125)	Тамоксифен (N=3116)	Анастрозол (N=2618)	Тамоксифен (N=2598)
Выживаемость без захворывания а	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	
р-значение	0,0127		0,0049	
Выживаемость без метастазирования захворювання <sup>b</sup>	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	
р-значение	0,2850		0,2838	
Время до наступления рецидиву <sup>c</sup>	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	
р-значение	0,0005		0,0002	
Время до наступления рецидива метастазування <sup>d</sup>	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	
р-значение	0,0427		0,0559	
Очаг в контрлатерально молочной железе	35 (1,1)	59 (1,9)	26 (1,0)	54 (2,1)
отношение рисков	0,59		0,47	
Двусторонний 95% ДИ	0,39-0,89		0,30-0,76	
р-значение	0,0131		0,0018	
Общая выживаемость <sup>е</sup>	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	
р-значение	0,7142		0,7339	

а - показатель выживаемости без заболевания включает все случаи рецидивов и определяется как первый эпизод местного регионального рецидива, контрлатеральный рак молочной железы, удаленный рецидив или летальный

исход (с любой причине).

b - Выживанья без метастазирования заболевания определяется как первый эпизод рецидива метастазирования или летальный исход (с любой причине).

c - час до наступления рецидива определяется как первый эпизод местного регионального рецидива, контрлатеральный рак молочной железы, удаленный рецидив или летальный исход по причине рака молочной железы.

d - Час до наступления рецидива метастазирования определяется как первый эпизод рецидива метастазирования или летальный исход по причине рака молочной железы.

e - Килькисть (%) пациентов, которые умерли.

Комбинация анастрозола и тамоксифена не продемонстрировала большей эффективности по сравнению с тамоксифеном у всех пациентов, а также в группе пациентов с положительными показателями рецептора гормона. Эта группа лечения была выведена из исследования.

Согласно обновленным данным по дальнейшему наблюдению с медианой 10 лет, долгосрочные эффекты лечения анастрозолом сравнению с тамоксифеном согласуются с предыдущим анализом.

Присадка лечения инвазивного рака молочной железы с положительными показателями рецепторов гормона на ранних стадиях у женщин, которым была проведена адъювантная терапия тамоксифеном

В ходе клинического исследования ИИИ фазы (Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group [ABCSCG] 8), в котором участвовали 2579 женщин в постменопаузе, страдающих раком молочной железы с положительными показателями рецептора гормона на ранних стадиях и которым было проведено хирургическое вмешательство с радиотерапией или без нее, но которым не проводили химиотерапию (см. ниже), показатели выживаемости без заболевания в группе пациентов, которые были переведены на анастрозол после 2 лет адъювантной терапии тамоксифеном, статистически преобладали такие показатели в группе пациентов, продолжавших применять тамоксифен, после периода последующего наблюдения с медианой 24 месяца.

Таблица 2

Суммарная таблица конечных показателей и результатов исследования ABCSCG 8

Конечные показатели эффективности	Количество случаев (частота)	
	анастрозол (N = 1297)	тамоксифен (N = 1282)
выживаемость без заболевания	65 (5,0)	93 (7,3)
отношение рисков	0,67	
Двусторонний 95% ДИ	0,49-0,92	
р-значение	0,014	
Время до наступления любого рецидива	36 (2,8)	66 (5,1)
отношение рисков	0,53	
Двусторонний 95% ДИ	0,35-0,79	
р-значение	0,002	
Время до наступления рецидива метастазирования	22 (1,7)	41 (3,2)
отношение рисков	0,52	
Двусторонний 95% ДИ	0,31-0,88	
р-значение	0,015	

Новый контрлатеральный рак молочной железы	7 (0,5)	15 (1,2)
отношение рисков	0,46	
Двусторонний 95% ДИ	0,19-1,13	
р-значение	0,090	
Общая выживаемость	43 (3,3)	45 (3,5)
отношение рисков	0,96	
Двусторонний 95% ДИ	0,63-1,46	
р-значение	0,840	

Два дальнейшие подобные исследования (GABG / ARNO 95 и ITA), в одном из которых пациентки получали хирургическое лечение и химиотерапию, а также комбинированный анализ исследований ABCSG 8 и GABG / ARNO 95 подтверждают эти результаты.

Безопасность анастрозола в этих трех исследованиях соответствовало профилю безопасности, установленный у женщин в постменопаузе с раком молочной железы с положительными показателями рецептора гормона на ранних стадиях.

#### Минеральная плотность костей (МПК)

В исследовании III / IV фазы (Study of Anastrozole with the Bisphosphonate Risedronate [SABRE]) 234 женщины в постменопаузе с ранним раком молочной железы с положительными показателями рецепторов гормонов, которым планировалось назначения анастрозола в дозе 1 мг / сут, были разделены на группы по низким, средним и высоким риском в соответствии с существующим у них риска возникновения остеопоротических перелома. Главным параметром эффективности был анализ плотности костной массы поясничного отдела позвоночника с использованием сканирования DEXA. Все пациентки получали витамин D и кальций. Пациентки в группе с низким риском получали только

анастрозол (N = 42), пациентки в группе со средним риском были рандомизированы распределены и получали Анастрозол плюс ризедронат в дозе 35 мг один раз в неделю (N = 77) или анастрозол плюс плацебо (N = 77) пациентки в группе с высоким риском получали анастрозол плюс ризедронат в дозе 35 мг 1 раз в неделю (N = 38). Главным конечным показателем было изменение плотности костной массы поясничного отдела позвоночника через 12 месяцев по сравнению с исходным уровнем.

Основной анализ через 12 месяцев показал, что у пациенток со средним и высоким риском возникновения остеопоротических перелома не наблюдалось уменьшение плотности костной массы (оценивалась минеральная плотность костной массы поясничного отдела позвоночника с использованием сканирования DEXA) при применении анастрозола в дозе 1 мг / сут в комбинации с ризедронат в дозе 35 мг 1 раз в неделю. Кроме того, снижение МПК, не было статистически значимым, наблюдалось в группе с низким риском при применении только анастрозола в дозе 1 мг / сут. Эти результаты были отражены в дополнительной переменной эффективности, изменении общей МПК бедра через 12 месяцев по сравнению с исходным уровнем.

Это исследование доказывает, что целесообразно рассматривать применение бисфосфонатов при возможной потере костной ткани у женщин в постменопаузе с раком молочной железы на ранних стадиях, которым планируется назначение анастрозола.

## **Фармакокинетика**

### Всасывания

Всасывания анастрозола является быстрым, максимальная концентрация в плазме крови достигается на протяжении 2 часов (натощак). Еда несколько замедляет скорость, но не степень всасывания. Незначительные изменения скорости всасывания не приводят к клинически значимого влияния на равновесные концентрации в плазме крови при применении таблеток анастрозола 1 раз в сутки. Примерно 90-95% равновесной концентрации анастрозола в плазме крови достигается после 7 дней приема препарата, накопления есть 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.

## Вывод

Анастрозол выводится медленно, период полувыведения составляет 40-50 часов.

Еда несколько замедляет скорость всасывания, но не его степень. Анастрозол экстенсивно метаболизируется у женщин в постменопаузе, менее 10% дозы выводится с мочой в неизмененном виде в течение 72 часов после введения дозы препарата. Метаболизм анастрозола осуществляется путем N-деалкилирования, гидроксирования и глюкуронизации. Метаболиты выводятся преимущественно с мочой. Триазол, основной метаболит в плазме крови, не угнетает ароматазы.

## Нарушение функции почек или печени

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

Концентрации анастрозола в плазме крови, наблюдавшиеся во время долгосрочных исследований эффективности у пациентов с нарушениями функции почек, находились в пределах диапазона концентраций анастрозола в плазме крови, наблюдавшиеся у пациентов без нарушений функции почек. Применение анастрозола у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек требует осторожности.

## **Показания**

- Адьювантное лечения инвазивного рака молочной железы с положительными показателями рецепторов гормонов на ранних стадиях у женщин в постменопаузе.
- Адьювантное лечения инвазивного рака молочной железы с положительными показателями рецепторов гормонов на ранних стадиях у женщин в постменопаузе, которым было проведено адьювантной терапии тамоксифеном в течение 2-3 лет.
- Лечение распространенного рака молочной железы с положительными показателями рецепторов гормонов у женщин в постменопаузе.

## **Противопоказания**

- Период беременности и кормления грудью.
- Повышенная чувствительность к анастрозола или к любой из вспомогательных веществ препарата.

## Особые меры безопасности

Любые неиспользованные лекарственные средства или отходы должны быть утилизированы в соответствии с местными требованиями.

## **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий**

Анастрозол *in vitro* подавляет ферменты CYP 1A2, 2C8 / 9 и 3A4. Клинические исследования с применением антипирина и варфарина продемонстрировали, что анастрозол в дозе 1 мг существенно не подавляет метаболизм антипирина и R- и S-варфарина. Такие данные свидетельствуют, что одновременное применение анастрозола с другими лекарственными средствами вряд ли приведет к клинически значимых взаимодействий лекарственных средств, опосредованных ферментами CYP.

Ферменты, опосредующие 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 по безопасности препарата, накопленной в ходе клинических исследований, не выявило сведений о клинически значимом лекарственном взаимодействии у пациенток, принимавших одновременно анастрозол и другие препараты, часто назначаются. О клинически значимые взаимодействия с бисфосфонатами не сообщалось.

Следует избегать одновременного применения тамоксифена или средств, содержащих эстрогены, с анастрозолом это может ослабить фармакологическое последнего.

## **Особенности применения**

### Общие

Анастрозол-Виста не следует применять женщинам в пременопаузе. Менопауза должна быть подтверждена результатами биохимических исследований (уровни лютеинизирующего гормона [ЛГ], фолликулостимулирующего гормона [ФСГ] и / или эстрадиола) в случае сомнений в менопаузальном статусе пациентки. Отсутствуют данные по обоснованию применения анастрозола с аналогами рилизинг-фактора лютеинизирующего гормона (РФ ЛГ).

Следует избегать одновременного применения тамоксифена или средств, содержащих эстроген, с анастрозолом, поскольку это может снизить фармакологическую последнего.

У женщин с имеющейся ишемической болезнью сердца в ходе исследования АТАС наблюдался рост частоты ишемических сердечно-сосудистых событий при применении анастрозола (у 17% больных, принимавших анастрозол, и у 10% больных, принимавших тамоксифен). Необходимо взвесить риски и преимущества лечения анастрозолом пациентов с имеющейся 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 перелома.

У женщин, больных остеопорозом или с риском остеопороза, следует оценивать минеральную плотность костей с помощью денситометрии костей, например, используя двоэнергетическую рентгеновскую абсорбциометрия (Деха), в начале лечения и с регулярными интервалами после лечения. При необходимости следует назначать для лечения или профилактики остеопороза и тщательно наблюдать за состоянием пациентки. Применение специфических средств, например бисфосфонатов может прекратить дальнейшую потерю минеральной плотности костей, вызванной анастрозолом у женщин в постменопаузе, поэтому следует оценить целесообразность такого применения.

### Нарушение функции печени

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

### Нарушение функции почек

Анастрозол не исследовали у пациенток, больных раком молочной железы и с тяжелыми нарушениями функции почек. Экспозиция анастрозола не увеличивалась у пациенток с тяжелыми нарушениями функции почек (скорость клубочковой фильтрации [СКФ] <30 мл / мин) применение анастрозола пациенткам с тяжелыми нарушениями функции почек требует осторожности.

### Дети

Анастрозол-Виста не показан для применения у детей, поскольку для этой группы пациентов безопасность и эффективность установлены не были.

## Повышенная чувствительность к лактозе

Препарат содержит лактозу. Пациенткам с редкими наследственными состояниями, такими как непереносимость галактозы, лактазная недостаточность Лаппа или нарушением всасывания глюкозы-галактозы, не следует принимать этот препарат.

## **Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами**

Анастрозол не влияет или оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с другими механизмами. Однако были получены сообщения о случаях астении и сонливости, связанные с приемом анастрозола. Поэтому следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами или работы с другими механизмами, если наблюдаются такие симптомы.

## **Применение в период беременности или кормления грудью**

Исследования на животных репродуктивной токсичности.

Данные о применении анастрозола беременным женщинам отсутствуют. Анастрозол-Виста противопоказан при беременности.

Данные о применении анастрозола в период кормления грудью отсутствуют, поэтому препарат противопоказан в этот период.

## *Фертильность*

Влияние анастрозола на фертильность человека не изучен.

## **Способ применения и дозы**

Анастрозол-Виста принимают перорально.

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

При инвазивном раке молочной железы с положительными показателями рецепторов гормонов на ранних стадиях у женщин в постменопаузе рекомендуемая продолжительность адъювантной эндокринного лечения составляет 5 лет.

## *Нарушение функции почек*

Пациенткам с легкими или умеренными нарушениями функции почек коррекции дозы не требуется. Применение препарата Анастрозол-Виста пациенткам с тяжелыми нарушениями функции почек требует осторожности.

### *Нарушение функции печени*

Пациенткам с заболеваниями печени легкой степени тяжести коррекции дозы не требуется. Пациенткам с умеренными и тяжелыми нарушениями функции печени препарат следует применять с осторожностью.

### **Дети**

Анастрозол-Виста не рекомендуется назначать детям из-за недостаточности данных о безопасности и эффективности.

### **Передозировка**

Клинический опыт случайной передозировки ограничен. В ходе исследований на животных анастрозол продемонстрировал низкую острую токсичность. Во время клинических исследований применяли различные дозировки анастрозола: до 60 мг однократно здоровым мужчинам-добровольцам и до 10 мг в сутки женщинам в постменопаузе с распространенным раком молочной железы; эти дозы хорошо переносились. Разовую дозу анастрозола, что приводит к симптомам, которые угрожают жизни, не установлено. Специфического антидота при передозировке не существует, лечение должно быть симптоматическим.

При лечении передозировки следует учитывать возможность того, что несколько веществ были приняты. Если пациент не потерял сознание, можно вызвать рвоту. Может быть полезен диализ, поскольку анастрозол не имеет значительного связывания с белками. Рекомендуется общее поддерживающее лечение, включая частый мониторинг жизненных функций, и тщательное наблюдение за пациентом.

### **Побочные реакции**

В таблице 3 представлены нежелательные реакции, наблюдавшиеся в ходе клинических и послерегистрационных исследований или были получены в виде спонтанных сообщений. Если не указано иначе, категории частоты были рассчитаны на основе количества нежелательных явлений, наблюдавшихся в большом исследовании III фазы с участием 9366 женщин в постменопаузе с операбельным раком молочной железы, получавших адъювантной терапии в течение пяти лет (исследование Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination [ATAC]).

Приведенные ниже побочные реакции распределены по частоте и системно-органными классами (СОК). Распределение по частоте проводилось по следующим критериям: очень часто ( $\geq 1 / 10$ ), часто ( $\geq 1 / 100, < 1/10$ ), нечасто ( $\geq 1 / 1000, < 1/100$ ), редко ( $\geq 1 / 10000, < 1/1000$ ) и очень редко ( $< 1/10000$ ). Чаще всего сообщали о таких побочных реакций: головная боль, приливы, тошнота, сыпь, артралгия, нарушение подвижности в суставах, артрит и астения.

Таблица 3

Нежелательные реакции по классам СОК и частотой

Системы органов	частота	побочные реакции
Нарушение 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 парестезии, потеря вкуса и изменения вкусовых ощущений)
Со стороны сосудистой системы	очень часто	приливы
Со стороны пищеварительной системы	очень часто	тошнота
	часто	диарея, рвота

Со стороны пищеварительной системы	часто	повышение уровня щелочной фосфатазы, аланинаминотрансферазы и аспаратаминотрансферазы
	нечасто	повышение уровня гамма-ГТ и билирубина, гепатит
Со стороны кожи и подкожной клетчатки	очень часто	высыпания
	часто	истончение волос (алопеция), аллергические реакции
	нечасто	крапивница
	редко	эритема полиморфная, анафилактоидные реакции, кожный васкулит (включая определенное количество сообщений о случаях пурпура Шенлейна-Геноха) **
	Очень редко	синдром Стивенса-Джонсона, ангионевротический отек
Со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани	очень часто	артралгия / нарушение подвижности в суставах, артрит, остеопороз
	часто	боль в костях, миалгия
	нечасто	синдром тикающих 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 ходе клинических исследований по сравнению с таковой у пациенток, получавших тамоксифен. Однако большинство этих случаев возникала у пациенток с определенными факторами риска развития этого состояния.

\*\* - Поскольку в исследовании АТАС случаи кожного васкулита и пурпура Шенлейна-Геноха не наблюдались, частота этих явлений может считаться жидкой ( $\geq 0,01\%$ ,  $< 0,1\%$ ) на основе наихудшего значения точечной оценки.

\*\*\* - Вагинальные кровотечения возникали часто, в основном у пациенток с распространенным раком молочной железы во время первых нескольких недель после замены гормональной терапии для лечения анастрозолом. Если кровотечения продолжаются, следует провести дальнейшее обследование.

Во время большого исследования ИИИ фазы, проведенного с участием 9366 женщин в постменопаузе с операбельным раком молочной железы, получавших лечение в течение 5 лет, ишемические явления со стороны сердечно-сосудистой системы наблюдались чаще у пациенток, принимавших анастрозол по сравнению с теми, кто получал лечение тамоксифеном, хотя различие не было статистически значимым. Наблюдаемая разница была по преимуществу сообщениями о стенокардией и ассоциировалась с подгруппой пациенток, которые и раньше страдали ишемической болезнью сердца.

В таблице 4 представлена частота предварительно заданных нежелательных явлений в ходе исследования АТАС (период наблюдения с медианой 68 месяцев) независимо от причин их возникновения, наблюдавшиеся у пациенток, получавших исследуемую терапию, и в течение периода до 14 дней после прекращения лечения.

Таблица 4

Заданные нежелательные явления в исследовании АТАС

Нежелательные явления	Анастрозол (N=3092)	Тамоксифен (N=3094)
приливы	1104 (35,7 %)	1264 (40,9 %)

Боль / нарушение подвижности в суставах	1100 (35,6 %)	911 (29,4 %)
нарушения 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 %)
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 %)
Заболевания 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 наблюдалась такое 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 сходна с таковой, наблюдавшейся 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 частота переломов и частота остеопороза, наблюдавшиеся в исследовании АТАС у пациенток, принимавших анастрозол,

протекторный эффект тамоксифена, специфический эффект анастрозола или оба эффекта.

### **Срок годности**

4 года.

### **Условия хранения**

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 ° С. Хранить в недоступном для детей месте.

### **Упаковка**

По 14 таблеток в блистере, по 2 блистера в картонной коробке.

### **Категория отпуска**

По рецепту.

### **Производитель**

Производители, ответственные за упаковку и выпуск серии:

Синтон Хиспани, С.Л.

### **Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности**

Ул. К / Кастелло, по1, Сант Бои где Льобрегат, Барселона, 08830, Италия.

### **Источник инструкции**

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).