

From:

To:

Date: 4/3/2022 10:08:05 AM

Subject:

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу
АРІМІДЕКС
(ARIMIDEX)

Склад:

діюча речовина: *anastrozole*;

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 1 мг анастрозолу;

допоміжні речовини: лактоза, моногідрат; повідон, натрію крохмальгліколят (тип А), магнію стеарат; плівкова оболонка: гіпромелоза, макрогол 300, титану діоксид (Е 171).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: круглі, білі, двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Таблетки вигравірувані.

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

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка

Механізм дії та фармакодинамічні ефекти

Аримідекс є потужним високоселективним нестероїдним інгібітором ароматази. У жінок у постменопаузальному періоді естрадіол в основному продукується шляхом перетворення у периферійних тканинах андростендіону в естрон за допомогою комплексу ферменту ароматази. Естрон далі перетворюється на естрадіол. Було продемонстровано, що зниження рівня циркулюючого естрадіолу виявляє терапевтичний ефект у жінок, хворих на рак молочної залози. У жінок у постменопаузальному періоді прийом Аримідексу в добовій дозі 1 мг призводив до зниження рівня естрадіолу більше ніж на 80 %, що було підтверджено високочутливим тестом.

Аримідекс не має прогестагенної, андрогенної або естрогенної активності.

Аримідекс у добових дозах до 10 мг не впливає на секрецію кортизолу та альдостерону, яку вимірювали перед і після стандартного тесту на стимуляцію адренкортикотропного гормону (АКТГ). Отже, немає потреби у замісному введенні кортикостероїдів.

Клінічна ефективність та безпека

Поширений рак молочної залози

Терапія першої лінії для жінок у постменопаузальному періоді з поширеним раком молочної залози

Два подвійних сліпих контрольованих клінічних дослідження з подібним дизайном (дослідження 1033IL/0030 та дослідження 1033IL/0027) проводилися

з метою оцінки ефективності Аримідексу порівняно з тамоксифеном як терапії першої лінії місцево-поширеного або метастатичного раку молочної залози з позитивними або невідомими показниками рецепторів гормонів у жінок у постменопаузальному періоді. Загалом 1021 пацієнтку було рандомізовано для застосування Аримідексу в дозі 1 мг один раз на добу або тамоксифену у дозі 20 мг один раз на добу. Первинними кінцевими точками в обох дослідженнях були час до прогресування пухлини, частота об'єктивної відповіді пухлини та безпека.

Оцінка первинних кінцевих точок дослідження 1033IL/0030 продемонструвала, що Аримідекс мав статистично значущу перевагу над тамоксифеном щодо часу до прогресування пухлини (відношення ризиків (ВР) 1,42; 95 % довірчий інтервал (ДІ) [1,11; 1,82], медіана часу до прогресування 11,1 та 5,6 місяця для Аримідексу і тамоксифену відповідно, $p = 0,006$); частота об'єктивної відповіді пухлини була однаковою для Аримідексу та тамоксифену. Дослідження 1033IL/0027 продемонструвало, що частота об'єктивної відповіді пухлини та час до прогресування пухлини для Аримідексу та тамоксифену були подібними. Результати вторинних кінцевих точок підтверджували результати первинних кінцевих точок ефективності. Досить низький рівень смертності у групах лікування обох досліджень не дав змоги зробити висновки про відмінності показників загальної виживаності.

Терапія другої лінії для жінок у постменопаузальному періоді з поширеним раком молочної залози

Аримідекс вивчався у ході двох контрольованих клінічних досліджень (дослідження 0004 та дослідження 0005) за участю жінок у постменопаузальному періоді з поширеним раком молочної залози, у яких захворювання прогресувало після лікування тамоксифеном поширеного раку молочної залози або раку молочної залози на ранній стадії. Загалом 764 пацієнтки були рандомізовані для застосування Аримідексу в дозі 1 мг або 10 мг один раз на добу або мегестролу ацетату у дозі 40 мг чотири рази на добу. Час до прогресування та частота об'єктивної відповіді були основними показниками ефективності. Також визначали частоту випадків пролонгованої (більше 24 тижнів) стабілізації захворювання, частоту прогресування та загальну виживаність. В обох дослідженнях значущих відмінностей між групами лікування щодо будь-якого з параметрів ефективності виявлено не було.

Ад'ювантне лікування інвазивного раку молочної залози з позитивними показниками рецепторів гормонів на ранніх стадіях

У ході великого дослідження III фази, що проводилося за участю 9366 жінок у постменопаузальному періоді з операбельним раком молочної залози, яких лікували протягом 5 років (див. нижче), продемонстровано, що Аримідекс статистично переважав тамоксифен за показником виживаності без ознак захворювання. Значно більші переваги відносно показника виживаності без ознак захворювання спостерігалися на користь Аримідексу порівняно з тамоксифеном у проспективно визначеній популяції з позитивними показниками рецепторів гормонів.

Таблиця 1

Сумарна таблиця кінцевих точок, отриманих під час дослідження АТАС: аналіз після завершення лікування, що тривало 5 років

Кінцеві точки ефективності	Кількість випадків (частота)			
	ІТТ-популяція (популяція згідно з призначеним лікуванням)		Пухлина з позитивними показниками рецепторів гормонів	
	Аримідекс (N=3125)	Тамоксифен (N=3116)	Аримідекс (N=2618)	Тамоксифен (N=2598)
Виживаність без ознак захворювання ^a	575 (18,4)	651 (20,9)	424 (16,2)	497 (19,1)
Відношення ризиків	0,87		0,83	
Двобічний 95 % ДІ	0,78 – 0,97		0,73 – 0,94	
p-значення	0,0127		0,0049	

<i>Виживаність без ознак метастазування захворювання^b</i>	500 (16,0)	530 (17,0)	370 (14,1)	394 (15,2)
Відношення ризиків	0,94		0,93	
Двобічний 95 % ДІ	0,83 – 1,06		0,80 – 1,07	
р-значення	0,2850		0,2838	
<i>Час до настання рецидиву^c</i>	402 (12,9)	498 (16,0)	282 (10,8)	370 (14,2)
Відношення ризиків	0,79		0,74	
Двобічний 95 % ДІ	0,70 – 0,90		0,64 – 0,87	
р-значення	0,0005		0,0002	
<i>Час до настання рецидиву метастазування^d</i>	324 (10,4)	375 (12,0)	226 (8,6)	265 (10,2)
Відношення ризиків	0,86		0,84	
Двобічний 95 % ДІ	0,74 – 0,99		0,70 – 1,00	
р-значення	0,0427		0,0559	
<i>Первинний рак контрлатеральної молочної залози</i>	35 (1,1)	59 (1,9)	26 (1,0)	54 (2,1)
Відношення ризиків	0,59		0,47	
Двобічний 95 % ДІ	0,39 – 0,89		0,30 – 0,76	
р-значення	0,0131		0,0018	
<i>Загальна виживаність^e</i>	411 (13,2)	420 (13,5)	296 (11,3)	301 (11,6)
Відношення ризиків	0,97		0,97	
Двобічний 95 % ДІ	0,85 – 1,12		0,83 – 1,14	
р-значення	0,7142		0,7339	

^aПоказник виживаність без ознак захворювання включає всі випадки рецидивів та визначається як перший епізод місцевого регіонального рецидиву, нового раку контрлатеральної молочної залози, віддалений рецидив або смерть (з будь-якої причини).

^bВиживаність без ознак метастазування захворювання визначається як перший епізод рецидиву метастазування або смерть (з будь-якої причини).

^cЧас до настання рецидиву визначається як перший епізод місцевого чи регіонального рецидиву, нового раку контрлатеральної молочної залози, віддалений рецидив або смерть з причини раку молочної залози.

^dЧас до настання рецидиву метастазування визначається як перший епізод рецидиву метастазування або смерть з причини раку молочної залози.

^eКількість (%) пацієнтів, що померли.

Комбінація Аримідексу та тамоксифену не продемонструвала більшої ефективності порівняно з тамоксифеном у всіх пацієнтів, а також у популяції з позитивними показниками рецепторів гормонів. Ця група лікування була виведена з дослідження.

Згідно з оновленими даними щодо подальшого спостереження з медіаною 10 років, довгострокові ефекти лікування Аримідексом порівняно з

тамоксифеном узгоджуються з попереднім аналізом.

Ад'ювантне лікування інвазивного раку молочної залози з позитивними показниками рецепторів гормонів на ранніх стадіях у жінок, яким була проведена ад'ювантна терапія тамоксифеном

У ході клінічного дослідження III фази (Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group [ABCSG] 8), в якому брали участь 2579 жінок у постменопаузальному періоді, які страждали на рак молочної залози з позитивними показниками рецепторів гормонів на ранніх стадіях та яким було проведено хірургічне втручання з радіотерапією або без неї, але яким не проводили хіміотерапію (див. нижче), показники виживаності без ознак захворювання у групі, що була переведена на Аримідекс після 2 років ад'ювантної терапії тамоксифеном, статистично переважали такі показники у групі, що залишилася на лікуванні тамоксифеном, після періоду подальшого спостереження з медіаною 24 місяці.

Таблиця 2

Сумарна таблиця кінцевих точок та результатів дослідження ABCSG 8

Кінцеві показники ефективності	Кількість випадків (частота)	
	Аримідекс (N=1297)	Тамоксифен (N=1282)
<i>Виживаність без ознак захворювання</i>	65 (5,0)	93 (7,3)
Відношення ризиків	0,67	
Двобічний 95 % ДІ	0,49 – 0,92	
р-значення	0,014	
<i>Час до настання будь-якого рецидиву</i>	36 (2,8)	66 (5,1)
Відношення ризиків	0,53	
Двобічний 95 % ДІ	0,35 – 0,79	
р-значення	0,002	
<i>Час до настання рецидиву метастазування</i>	22 (1,7)	41 (3,2)
Відношення ризиків	0,52	
Двобічний 95 % ДІ	0,31 – 0,88	
р-значення	0,015	
<i>Новий рак контрлатеральної молочної залози</i>	7 (0,5)	15 (1,2)
Відношення ризиків	0,46	
Двобічний 95 % ДІ	0,19 – 1,13	
р-значення	0,090	
<i>Загальна виживаність</i>	43 (3,3)	45 (3,5)
Відношення ризиків	0,96	
Двобічний 95 % ДІ	0,63 – 1,46	
р-значення	0,840	

Два подальші подібні дослідження (GABG/ARNO 95 та ITA), в одному з яких пацієнтки отримували хірургічне лікування та хіміотерапію, а також комбінований аналіз досліджень ABCSG 8 та GABG/ARNO 95 підтверджують ці результати.

Профіль безпеки Аримідексу у цих трьох дослідженнях відповідав профілю безпеки, що був встановлений у жінок у постменопаузальному періоді з раком молочної залози з позитивними показниками рецепторів гормонів на ранніх стадіях.

Мінеральна щільність кісток (МЩК)

У дослідженні III/IV фази (Study of Anastrozole with the Bisphosphonate Risedronate [SABRE]) 234 жінки у постменопаузальному періоді з раннім раком молочної залози з позитивними показниками рецепторів гормонів, яким планувалося призначення Аримідексу в дозі 1 мг/добу, були розподілені на групи з низьким, середнім та високим ризиком відповідно до існуючого у них ризику виникнення остеопоротичного перелому. Первинним параметром ефективності був аналіз щільності кісткової маси поперекового відділу хребта з використанням сканування DEXA. Всі пацієнтки отримували вітамін D та кальцій. Пацієнтки у групі з низьким ризиком отримували тільки Аримідекс (N = 42), пацієнтки у групі з середнім ризиком були рандомізовані і отримували Аримідекс плюс ризедронат у дозі 35 мг один раз на тиждень (N = 77) або Аримідекс плюс плацебо (N = 77), пацієнтки у групі з високим ризиком отримували Аримідекс плюс ризедронат у дозі 35 мг один раз на тиждень (N = 38). Первинною кінцевою точкою була зміна щільності кісткової маси поперекового відділу хребта через 12 місяців порівняно з вихідним рівнем.

Основний аналіз через 12 місяців показав, що у пацієнток із середнім та високим ризиком виникнення остеопоротичного перелому не спостерігалось зменшення щільності кісткової маси (оцінювалася мінеральна щільність кісткової маси поперекового відділу хребта з використанням сканування DEXA) при лікуванні Аримідексом у дозі 1 мг/добу у комбінації з ризедронатом у дозі 35 мг один раз на тиждень. Крім того, зниження МЩК, що не було статистично значущим, спостерігалось у групі з низьким ризиком при лікуванні тільки Аримідексом у дозі 1 мг/добу. Ці результати були відображені вторинним показником ефективності – зміною загальної МЩК стегна через 12 місяців порівняно з вихідним рівнем.

Це дослідження доводить, що доцільно розглядати застосування бісфосфонатів при можливому зниженні мінеральної щільності кісткової тканини у жінок у постменопаузальному періоді з раком молочної залози на ранніх стадіях, яким призначено лікування Аримідексом.

Фармакокінетика.

Всмоктування

Всмоктування анастрозолу є швидким, максимальна концентрація у плазмі крові зазвичай досягається протягом 2 годин (натще). Їжа дещо сповільнює швидкість, але не ступінь всмоктування. Незначні зміни швидкості всмоктування не мають клінічно значущого впливу на рівноважні концентрації у плазмі крові при застосуванні таблеток Аримідексу один раз на добу. Приблизно 90–95 % рівноважних концентрацій анастрозолу в плазмі крові досягаються після 7 днів щоденного 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 постменопаузальному періоді.

Розподіл

Тільки 40 % анастрозолу зв'язується з білками плазми.

Виведення

Анастрозол виводиться повільно, період напіввиведення з плазми становить 40–50 годин. Анастрозол екстенсивно метаболізується у жінок у постменопаузальному періоді, менше 10 % дози виводиться із сечею у незмінену вигляді протягом 72 годин після введення. Метаболізм анастрозолу здійснюється шляхом N-деалкілювання, гідроксилювання та глюкуронізації. Метаболіти виводяться переважно із сечею. Триазол, основний метаболіт у плазмі крові, не пригнічує ароматазу.

Порушення функції нирок або печінки

Порівняно з відповідним контролем у добровольців з компенсованим цирозом печінки видимий кліренс (CL/F) анастрозолу після перорального

застосування був приблизно на 30 % нижчим (дослідження 1033IL/0014). Однак концентрації анастрозолу у плазмі крові добровольців з цирозом печінки були в межах діапазону концентрацій, що спостерігалися у здорових учасників інших досліджень. Плазмові концентрації анастрозолу, що спостерігалися у довготривалих дослідженнях ефективності у пацієнтів з порушенням функції печінки, були у межах діапазону плазмових концентрацій анастрозолу, що спостерігалися у пацієнтів без порушення функції печінки.

У дослідженні 1033IL/0018 у добровольців з тяжким порушенням функції нирок (швидкість клубочкової фільтрації [ШКФ] < 30 мл/хв) видимий кліренс (CL/F) анастрозолу після перорального застосування не був змінений, що узгоджується з фактом, що анастрозол виводиться переважно шляхом метаболізму. Концентрації анастрозолу у плазмі крові, що 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 Аримідексу пацієнтам з тяжкими порушеннями функції нирок слід проводити з обережністю (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Особливості застосування»).

Клінічні характеристики.

Показання.

Аримідекс показаний для:

- ад'ювантного лікування інвазивного раку молочної залози з позитивними показниками рецепторів гормонів на ранніх стадіях у жінок у постменопаузальному періоді;
- ад'ювантного лікування інвазивного раку молочної залози з позитивними показниками рецепторів гормонів на ранніх стадіях у жінок у постменопаузальному періоді, яким було проведено ад'ювантну терапію тамоксифеном протягом 2–3 років;
- лікування поширеного раку молочної залози з позитивними показниками рецепторів гормонів у жінок у постменопаузальному періоді.

Протипоказання.

Аримідекс протипоказаний пацієнткам:

- у періоди вагітності та годування груддю;
- з відомою гіперчутливістю до анастрозолу або до будь-якої з допоміжних речовин.

Особливі заходи безпеки.

Будь-які невикористані лікарські засоби або відходи повинні бути утилізовані відповідно до місцевих вимог.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Анастрозол *in vitro* пригнічує ферменти CYP 1A2, 2C8/9 та 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, і такі дані свідчать, що одночасне застосування Аримідексу 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 плазмові концентрації анастрозолу. Дані про вплив потужних інгібіторів CYP відсутні.

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

бісфосфонатами не повідомлялось (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

Слід уникати одночасного застосування тамоксифену або засобів, що містять естрогени, з Арімідексом, оскільки це може послабити його фармакологічну дію (див. розділи «Особливості застосування» та «Фармакологічні властивості»).

Особливості застосування.

Загальні

Арімідекс не слід застосовувати жінкам у період менопаузи. Менопауза має бути підтверджена результатами біохімічних досліджень (рівні лютеїнізуючого гормону [ЛГ], фолікулостимулюючого гормону [ФСГ] та/або естрадіолу) у разі сумнівів щодо менопаузального статусу пацієнтки. Відсутні дані щодо обґрунтування застосування Арімідексу з аналогами рилізінг-фактора лютеїнізуючого гормону (РФЛГ).

Слід уникати одночасного застосування тамоксифену або засобів, що містять естроген, з препаратом Арімідекс, оскільки це може знизити його фармакологічну дію (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Фармакологічні властивості»).

Вплив на мінеральну щільність кісток

Оскільки Арімідекс знижує рівні циркулюючого естрогену, це може призвести до зниження мінеральної щільності кісток з можливим збільшенням ризику перелому (див. розділ «Побічні реакції»).

У жінок, хворих на остеопороз чи з ризиком остеопорозу, слід оцінювати мінеральну щільність кісток 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 Арімідексом у жінок у постменопаузі, і слід оцінити доцільність такого застосування (див. розділ «Побічні реакції»).

Порушення функції печінки

Не досліджувалося застосування препарату Арімідекс пацієнткам з раком молочної залози та помірним або тяжким порушенням функції печінки. У пацієнток з порушенням функції печінки експозиція анастрозолу може бути збільшеною (див. розділ «Фармакологічні властивості»); застосування Арімідексу пацієнткам з помірним та тяжким порушенням функції печінки потребує обережності (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Лікування повинно базуватись на оцінці співвідношення користі та ризику для кожної окремої пацієнтки.

Порушення функції нирок

Не досліджувалося застосування препарату Арімідекс пацієнтам з раком молочної залози та тяжким порушенням функції нирок. Експозиція анастрозолу не збільшується у пацієнток з тяжким порушенням функції нирок (швидкість клубочкової фільтрації [ШКФ] < 30 мл/хв, див. розділ «Фармакологічні властивості»); застосування Арімідексу пацієнткам з тяжким порушенням функції нирок слід проводити з обережністю (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Діти

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

Хлопчикам з дефіцитом гормону росту Арімідекс не слід застосовувати як доповнення до лікування гормоном росту. У базовому клінічному дослідженні ефективність не була продемонстрована і не була встановлена безпека. Оскільки анастрозол знижує рівні естрадіолу, Арімідекс не слід застосовувати дівчаткам з дефіцитом гормону росту як доповнення до лікування гормоном росту. Відсутні дані довготривалого спостереження щодо безпеки застосування дітям.

Гіперчутливість до лактози

Препарат містить лактозу. Пацієнткам з рідкими спадковими станами, такими як непереносимість галактози, лактазна недостатність Лаппа або порушення всмоктування глюкози-галактози, не слід приймати цей лікарський засіб.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Дані про застосування Аримідексу вагітним жінкам відсутні. Дослідження на тваринах продемонстрували репродуктивну токсичність. Аримідекс протипоказаний під час вагітності (див. розділ «Протипоказання»).

Дані про застосування Аримідексу в період лактації відсутні. Аримідекс протипоказаний в період годування груддю (див. розділ «Протипоказання»).

Фертильність

Вплив Аримідексу на фертильність людини не досліджувався. Дослідження на тваринах продемонстрували репродуктивну токсичність.

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

Аримідекс 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 Аримідексу, тому слід дотримуватися обережності під час керування транспортними засобами або роботи з іншими механізмами, якщо спостерігаються такі симптоми.

Спосіб застосування та дози.

Аримідекс приймають 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 постменопаузальному періоді рекомендована тривалість ад'ювантного ендокринного лікування становить 5 років.

Порушення функції нирок

Пацієнткам з легким або помірним порушенням функції нирок коригувати дозу не потрібно. Застосування препарату Аримідекс пацієнткам з тяжким порушенням функції нирок потребує обережності (див. розділи «Особливості застосування» та «Фармакологічні властивості»).

Порушення функції печінки

Пацієнткам з захворюванням печінки легкого ступеня тяжкості коригувати дозу не потрібно. Пацієнткам з помірним та тяжким порушенням функції печінки препарат слід застосовувати з обережністю (див. розділ «Особливості застосування»).

Діти.

Аримідекс не рекомендується призначати дітям через недостатність даних про безпеку та ефективність (див. розділ «Особливості застосування»).

Передозування.

Клінічний досвід випадкового передозування обмежений. У ході досліджень на тваринах анастрозол продемонстрував низьку гостру токсичність. Під час клінічних досліджень застосовували різні дозування Аримідексу: до 60 мг одноразово здоровим чоловікам-добровольцям та до 10 мг щоденно жінкам у постменопаузальному періоді з поширеним раком молочної залози; ці дози добре переносилися. Одноразову дозу Аримідексу, що призводить до симптомів, які загрожують життю, встановлено не було. Специфічного антидоту при передозуванні не існує, лікування повинно бути симптоматичним.

При лікуванні передозування слід враховувати можливість того, що могли бути прийняті кілька речовин. Якщо пацієнт не знепритомнів, можна викликати блювання. Може бути корисним діаліз, оскільки Аримідекс не має значного зв'язування з протеїнами. Рекомендується загальне підтримуюче лікування, включаючи частий моніторинг життєвих функцій, та ретельне спостереження за пацієнтом.

Побічні реакції.

У таблиці 3 представлено побічні реакції, що спостерігалися у ході клінічних та післяреєстраційних досліджень або були отримані у вигляді спонтанних повідомлень. Якщо не вказано інакше, категорії частоти були розраховані на основі кількості побічних реакцій, що спостерігалися у великому дослідженні III фази за участю 9366 жінок у постменопаузальному періоді з операбельним раком молочної залози, які отримували ад'ювантну терапію протягом п'яти років (дослідження Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination [ATAC]).

Наведені нижче побічні реакції класифікують за частотою та класами систем органів (КСО). Класифікація за частотою проводилась за такими критеріями: дуже часто ($\geq 1/10$), часто (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (від $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), рідко (від $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$) та дуже рідко ($< 1/10000$). Найчастіше повідомлялося про такі побічні реакції: головний біль, припливи, нудота, висип, артралгія, порушення рухливості в суглобах, артрит та астенія.

Таблиця 3

Побічні реакції за КСО та частотою		
Порушення обміну речовин і харчування	Часто	Анорексія Гіперхолестеринемія
	Нечасто	Гіперкальціємія (з підвищенням або без підвищення рівня паратиреоїдного гормону)
Психічні розлади	Дуже часто	Депресія
Порушення з боку нервової системи	Дуже часто	Головний біль
	Часто	Сонливість Зап'ястний тунельний синдром* Розлади чутливості (включаючи парестезію, втрату смаку та зміни смакових відчуттів)
Порушення з боку судинної системи	Дуже часто	Припливи
Порушення з боку травної системи	Дуже часто	Нудота
	Часто	Діарея Блювання
Порушення з боку гепатобіліарної системи	Часто	Підвищення рівнів лужної фосфатази, аланінамінотрансферази та аспартатамінотрансферази
	Нечасто	Підвищення рівнів гамма-ГТ та білірубину Гепатит
Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини	Дуже часто	Висип
	Часто	Стоншення 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
Порушення з боку кістково-м'язової системи та сполучної тканини	Дуже часто	Артралгія/порушення рухливості в суглобах Артрит Остеопороз
	Часто	Біль у кістках Міалгія
	Нечасто	Синдром клацаючого пальця
Порушення 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 пацієток, які отримували Арімідекс у ході клінічних досліджень, порівняно з такою у пацієток, які отримували тамоксифен. Однак більшість цих випадків виникала у пацієток з визначеними факторами ризику розвитку цього стану.

**Оскільки у дослідженні АТАС випадки шкірного васкуліту та пурпури Шенлейна–Геноха не спостерігалися, частота цих явищ може вважатися рідкою (від $\geq 0,01$ % до $< 0,1$ %) на основі найгіршого значення точкової оцінки.

***Вагінальні кровотечі виникали часто, в основному у пацієток з поширеним раком молочної залози під час перших кількох тижнів після заміни гормональної терапії на лікування препаратом Арімідекс. Якщо кровотечі продовжуються, слід провести подальше обстеження.

У таблиці 4 представлена частота попередньо визначених побічних реакцій у ході дослідження АТАС (період спостереження з медіаною 68 місяців) незалежно від причин їх виникнення, що спостерігалися у пацієток, які одержували досліджувану терапію, та протягом періоду до 14 діб після припинення лікування.

Таблиця 4

Частота попередньо визначених побічних реакцій у дослідженні АТАС

Побічні реакції	Арімідекс (N=3092)	Тамоксифен (N=3094)
Припливи	1104 (35,7 %)	1264 (40,9 %)
Біль/порушення рухливості в суглобах	1100 (35,6 %)	911 (29,4 %)
Порушення настрою	597 (19,3 %)	554 (17,9 %)
Стомленість/астенія	575 (18,6 %)	544 (17,6 %)
Нудота та блювання	393 (12,7 %)	384 (12,4 %)
Переломи	315 (10,2 %)	209 (6,8 %)

Побічні реакції	Аримідекс (N=3092)	Тамоксифен (N=3094)
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 %)
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 Аримідексу та тамоксифену спостерігалась така кількість переломів: 22 на 1000 пацієнто-років та 15 на 1000 пацієнто-років відповідно (період спостереження з медіаною 68 місяців). Частота переломів у групі Аримідексу була подібна до такої, що спостерігалася у пацієнтів відповідного віку у постменопаузальному періоді. Частота випадків остеопорозу становила 10,5 % у пацієток, яких лікували Аримідексом, та 7,3 % у пацієток, яких лікували тамоксифеном.

Не було встановлено, чи відображає частота переломів та частота остеопорозу, що спостерігалися у дослідженні АТАС у пацієток, які приймали Аримідекс, протекторний ефект тамоксифену, специфічний ефект Аримідексу або обидва ефекти.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу є важливим. Це дає змогу продовжувати контроль за співвідношенням користь/ризик застосування лікарського засобу. Прохання до медичних працівників повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції.

Термін придатності. 5 років.

Умови зберігання. Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 30 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 14 таблеток у блістері, по 2 блістери у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

АстраЗенека ЮК Лімітед, Велика Британія.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Сілк Роад Бізнес Парк, Макклсфілд, SK10 2NA, Велика Британія.