

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

АККАСТРОЛ®
(AXASTROL)

Склад:

діюча речовина: anastrozolum;

1 таблетка містить 1 мг анастрозолу;

допоміжні речовини: лактоза, моногідрат; крохмаль кукурудзяний; повідон К-30; целюлоза мікрокристалічна; натрію крохмальгліколят (тип А); кремнію діоксид колоїдний безводний; магнію стеарат; тальк;

оболонка: гіпромелоза, макрогол 400, титану діоксид (Е 171), тальк.

Лікарська форма.

Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

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

Фармакотерапевтична група.

Антагоністи гормонів та аналогічні засоби. Інгібітори ароматази.

Код АТХ L02B G03.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Анастрозол є потужним високоселективним нестероїдним інгібітором ароматази. У жінок у постменопаузі естрадіол продукується переважно шляхом перетворення андростендіону в естрон за допомогою ферменту ароматази у периферичних тканинах. Естрон далі перетворюється в естрадіол.

Зниження рівня циркулюючого естрадіолу виявляє терапевтичний ефект у жінок, хворих на рак молочної залози. У жінок у постменопаузі прийом анастрозолу у добовій дозі 1 мг

призводить до зниження рівня естрадіолу на 80 %.

Анастрозол не володіє прогестагенною та андрогенною активністю; у добових дозах до 10 мг не впливає на секрецію кортизолу та альдостерону, вимірювану до та після стандартного тесту на стимуляцію адренкортикотропного гормону (АКТГ). Таким чином, немає потреби у замісному введенні кортикостероїдів.

Клінічна ефективність та безпека

Поширений рак молочної залози.

Терапія першої лінії для жінок у постменопаузі з поширеним раком молочної залози.

У клінічних дослідженнях оцінювалася ефективність анастрозолу у дозі 1 мг та тамоксифену (препарат першої лінії для лікування місцевопоширеного або метастатичного раку молочної залози з позитивними або невідомими показниками рецепторів гормонів у жінок у постменопаузі) у дозі 20 мг при прийомі 1 раз на добу. Головним кінцевим результатом були час прогресування пухлин, частота об'єктивної відповіді пухлини та безпека.

Оцінка головних кінцевих показників показала, що анастрозол мав статистично значущу перевагу над тамоксифеном щодо часу прогресування пухлини (медіана часу прогресування 11,1 та 5,6 місяця для анастрозолу та тамоксифену відповідно); частота об'єктивної відповіді пухлини була однаковою для обох препаратів.

Інше дослідження продемонструвало, що частота об'єктивної відповіді пухлини та час прогресування пухлини для анастрозолу та тамоксифену були подібними. Оцінка вторинних кінцевих показників підтвердила оцінку головних кінцевих показників ефективності. Досить низький рівень летальності у групах лікування обох досліджень не дав змогу зробити висновки про відмінності показників загального виживання.

Терапія другої лінії для жінок у постменопаузі з поширеним раком молочної залози.

Анастрозол у дозах 1 мг або 10 мг 1 раз на добу та мегестролу ацетат у дозі 40 мг 4 рази на добу

вивчали у двох контрольованих клінічних дослідженнях за участю жінок у постменопаузі з поширеним раком молочної залози, у яких захворювання прогресувало після лікування тамоксифеном поширеного раку молочної залози або раку молочної залози на ранній стадії. Час прогресування та частота об'єктивної відповіді були основними показниками ефективності. Також визначали частоту випадків пролонгованого (більше 24 тижнів) стабільного захворювання, частоту прогресування та загальне виживання. 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 процесі великого дослідження III фази, що проводилося за участю 9366 жінок у постменопаузі з операбельним раком молочної залози, яких лікували протягом 5 років (див. нижче), анастрозол статистично переважав тамоксифен щодо показника виживання без ознак хвороби. Значно більші переваги щодо показника виживання без хвороби

спостерігалися на користь анастрозолу порівняно з тамоксифеном у проспективно визначеній популяції з позитивними показниками рецепторів гормонів.

Таблиця 1

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

Кінцеві показники ефективності	Кількість випадків (частота) ІТТ-популяція (популяція згідно з призначеним лікуванням)		Пухлина з позитивними показниками рецепторів гормонів	
	Анастрозол (N=3125)	Тамоксифен (N=3116)	Анастрозол (N=2618)	Тамоксифен (N=2598)
<i>Виживання без ознак захворювання^a</i>	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	
р-значення	0,0127		0,0049	
<i>Виживаність без 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>Вогнище у контралатеральній молочній залозі</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 виживання без захворювання включає всі випадки рецидивів та визначається як перший епізод місцевого регіонального рецидиву, контралатеральний рак молочної залози, віддалений рецидив або летальний випадок (з будь-якої причини).

^bВиживання без метастазування захворювання визначається як перший епізод рецидиву метастазування або летальний випадок (з будь-якої причини).

^cЧас до настання рецидиву визначається як перший епізод місцевого регіонального рецидиву, контралатеральний рак молочної залози, віддалений рецидив або летальний випадок з причини раку молочної залози.

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

^eКількість (%) пацієнтів, які померли.

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

Згідно з оновленими даними щодо подальшого спостереження з медіаною 10 років, довгострокові ефекти лікування анастрозолом порівняно з тамоксифеном узгоджуються з попереднім аналізом.

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

У процесі 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 рецептора гормону на ранніх стадіях та яким було проведено хірургічне втручання з радіотерапією або без неї, але яким не проводили хіміотерапію (див. нижче), показники виживання без захворювання у групі, що була переведена на анастрозол 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 показників та результатів дослідження ABCSG 8

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

Кінцеві показники ефективності	Кількість випадків (частота)	
	Анастрозол (N=1297)	Тамоксифен (N=1282)
Відношення ризиків	0,96	
Двобічний 95 % ДІ	0,63-1,46	
p-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.

Безпека анастрозолу у цих трьох дослідженнях відповідала профілю безпеки, що був встановлений у жінок у постменопаузальному періоді з раком молочної залози з позитивними показниками рецептора гормону на ранніх стадіях.

Мінеральна щільність кісток (МЩК).

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

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

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

Фармакокінетика.

Всмоктування

Всмоктування анастрозолу швидке, максимальна концентрація у плазмі крові досягається протягом 2 годин після прийому (натщесерце). Їжа дещо сповільнює швидкість, але не ступінь всмоктування. Незначні зміни швидкості всмоктування не призводять до клінічно значущого впливу на рівноважні концентрації у плазмі крові при застосуванні анастрозолу 1 раз на добу. Приблизно 90-95 % рівноважної концентрації анастрозолу у плазмі крові досягаються після 7 днів застосування препарату, накопичення є 3-4-кратним. Немає

відомостей про залежність фармакокінетичних параметрів анастрозолу від часу або дози. Фармакокінетика анастрозолу не залежить від віку жінок у постменопаузі.

Розподіл

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

Метаболізм та виведення

Анастрозол екстенсивно метаболізується у жінок у постменопаузі, менше 10 % дози виводиться із сечею у незміненому вигляді протягом 72 годин після застосування. Анастрозол виводиться повільно, період напіввиведення становить 40-50 годин. Метаболізм анастрозолу здійснюється шляхом N-деалкілювання, гідроксилювання та глюкуронізації. Метаболіти виводяться переважно із сечею. Триазол, основний метаболіт у плазмі крові, не інгібує 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 пацієнтів з цирозом печінки були в межах діапазону концентрацій, що спостерігалися у здорових добровольців інших досліджень. Плазмові концентрації анастрозолу, що спостерігалися у довготривалих дослідженнях ефективності у пацієнтів з порушеннями функції печінки, були у межах діапазону плазмових концентрацій анастрозолу, що спостерігалися у пацієнтів без порушень функції печінки.

У дослідженнях 1033IL/0018 у добровольців з тяжкими порушеннями 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, які спостерігалися під час довгострокових досліджень ефективності у пацієнтів із порушеннями функції нирок, знаходилися у межах діапазону концентрацій анастрозолу у плазмі крові, що спостерігалися у пацієнтів без порушень функції нирок. Застосування анастрозолу пацієнтам із тяжкими порушеннями функції нирок слід проводити з обережністю (див. розділи «Особливості застосування» та «Спосіб застосування та дози»).

Клінічні характеристики.

Показання.

- Ад'ювантне лікування інвазивного раку молочної залози з позитивними показниками рецепторів гормонів на ранніх стадіях у жінок у постменопаузальному періоді;
- ад'ювантне лікування інвазивного раку молочної залози з позитивними показниками рецепторів гормонів на ранніх стадіях у жінок у постменопаузальному періоді, яким була проведена ад'ювантна терапія тамоксифеном протягом 2-3 років;

- лікування поширеного раку молочної залози з позитивними показниками рецепторів гормонів у жінок у постменопаузальному періоді.

Протипоказання.

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

Особливі заходи безпеки.

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

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

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

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

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

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

Особливості застосування.

Загальні

Анастрозол не слід застосовувати жінкам у пременопаузі. Настання менопаузи повинно бути підтверджено за допомогою біохімічного аналізу, якщо гормональний статус пацієток

неможливо встановити за допомогою клінічних методів. Відсутні дані щодо одночасного застосування анастрозолу з аналогами рилізінг-фактора лютеїнізуючого гормону (РФЛГ).

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

Вплив на мінеральну щільність кісток (МЩК)

Оскільки анастрозол знижує рівень циркулюючого естрогену, це може призвести до зниження МЩК з можливим збільшенням ризику переломів.

У жінок, хворих на остеопороз або з ризиком остеопорозу, слід оцінювати МЩК за допомогою денситометрії кісток, наприклад, використовуючи ДЕРА, на початку лікування та з регулярними інтервалами після лікування. При необхідності слід призначати лікування або профілактику остеопорозу та ретельно спостерігати за станом пацієнтки. При застосуванні специфічних засобів, наприклад бісфосфонатів, можливе припинення подальшої втрати МЩК, спричиненої анастрозолом у жінок у постменопаузі; слід оцінити доцільність такого застосування.

Тендиніт, тендовагініт і розрив сухожилля.

Вживаючи анастрозол, може виникнути тендиніт, тендовагініт і розриви сухожилля.

Порушення функції печінки

Анастрозол не досліджували у пацієток із раком молочної залози та з помірними і тяжкими порушеннями функції печінки. У пацієток із порушеннями функції печінки експозиція анастрозолу може бути збільшена. Застосування анастрозолу пацієнткам із помірними та тяжкими порушеннями функції печінки потребує обережності. Лікування повинно базуватися на оцінці співвідношення користі та ризику для кожної окремої пацієнтки.

Порушення функції нирок

Анастрозол не досліджували у пацієток із раком молочної залози та з помірними і тяжкими порушеннями функції нирок. Експозиція анастрозолу не збільшується у пацієток з тяжкими порушеннями функції нирок (швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) <30 мл/хв, див. розділ «Фармакологічні властивості»); застосування анастрозолу пацієнткам із тяжкими порушеннями функції нирок потребує обережності (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Діти

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

Хлопчикам із дефіцитом гормону росту анастрозол 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 рівень естрадіолу, його не слід застосовувати дівчаткам із дефіцитом гормону росту як доповнення до лікування гормоном росту. Відсутні дані довготривалого спостереження щодо безпеки застосування препарату дітям.

-

Підвищена чутливість до лактози

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

Вміст натрію

Цей лікарський засіб містить менше 1 ммоль (23 мг)/дозу натрію, тобто практично вільний від натрію.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Дослідження на тваринах продемонстрували репродуктивну токсичність.

Дані про застосування анастрозолу вагітним жінкам відсутні. Анастрозол протипоказаний у період вагітності (див. розділ «Протипоказання»).

Дані про застосування анастрозолу у період годування груддю відсутні, тому препарат протипоказаний цій категорії пацієнтів (див. розділ «Протипоказання»).

Фертильність

Вплив анастрозолу на фертильність людини не вивчений. Дослідження на тваринах продемонстрували репродуктивну токсичність.

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

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

Спосіб застосування та дози.

Препарат приймати перорально.

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

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

Ниркова недостатність. Пацієнткам із легкими або помірними порушеннями функції нирок коригування дози не потрібно. Застосування препарату пацієнткам із тяжкими порушеннями функції нирок потребує обережності (див. розділи «Фармакологічні властивості» та «Особливості застосування»).

Печінкова недостатність. Пацієнткам із захворюваннями печінки легкого ступеня тяжкості коригування дози не потрібно. Пацієнткам із помірними та тяжкими порушеннями функції печінки препарат слід застосовувати з обережністю (див. розділ «Особливості застосування»).

Діти.

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

Передозування.

Клінічний досвід випадкового передозування обмежений. У процесі досліджень на тваринах анастрозол продемонстрував низьку гостру токсичність. Під час клінічних досліджень застосовували різні дозування анастрозолу: до 60 мг одноразово здоровим чоловікам-добровольцям та до 10 мг на добу жінкам у постменопаузі з поширеним раком молочної залози; ці дози добре переносилися. Одноразова доза анастрозолу, що призводить до симптомів, які загрожують життю, встановлена не була. Специфічного антидоту при передозуванні не існує, лікування повинно бути симптоматичним.

При лікуванні передозування слід враховувати можливість прийому іншого препарату або декількох препаратів. Якщо пацієнтка знаходиться у свідомості, можна викликати блювання. Діаліз може бути корисний, оскільки анастрозол не володіє високим ступенем зв'язування з протеїнами. Рекомендується загальне підтримуюче лікування, включаючи частий контроль показників життєдіяльності та ретельне спостереження за пацієнткою.

Побічні реакції.

У таблиці 3 представлені небажані реакції, які спостерігалися у процесі клінічних та післяреєстраційних досліджень або були отримані у вигляді спонтанних повідомлень. Якщо не вказано інше, категорії частоти були розраховані на основі кількості небажаних явищ, що спостерігалися у дослідженні III фази за участю жінок у постменопаузі з операбельним раком молочної залози, які отримували ад'ювантну терапію протягом 5 років.

Наведені нижче небажані реакції розподілені за частотою та класами систем органів (КСО). Розподілення за частотою проводилось за такими критеріями: дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), рідко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$) та дуже рідко ($< 1/10000$). Найчастіше повідомляли про такі небажані реакції: головний біль, припливи, нудота, висипання, артралгія, порушення рухливості в суглобах, артрит та астенія.

Таблиця 3

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

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

*Частота виникнення зап'ястного тунельного синдрому була більшою у пацієток, які отримували анастрозол у процесі клінічних досліджень, порівняно з пацієтками, 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 ($\geq 0,01\%$, $< 0,1\%$) на основі найгіршого значення крапчастої оцінки.

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

У таблиці 4 представлена частота попередньо заданих небажаних явищ у процесі 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 днів після припинення лікування.

Таблиця 4

Попередньо задані небажані явища у дослідженні АТАС

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

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

У групах анастрозолу та тамоксифену спостерігалася така кількість переломів: 22 на 1000 пацієнток-років та 15 на 1000 пацієнток-років відповідно (період спостереження з медіаною 68 місяців). Частота переломів у групі анастрозолу була подібна до такої, яка спостерігалася у пацієнток відповідного віку у постменопаузі. Частота випадків остеопорозу становила 10,5 % у пацієнток, яких лікували анастрозолом, та 7,3 % у пацієнток, яких лікували тамоксифеном.

Не було встановлено, чи відображає частота переломів та частота остеопорозу, які спостерігалися у дослідженні у пацієнток, які отримували анастрозол, протекторний ефект тамоксифену, специфічний ефект анастрозолу або обидва ефекти.

Термін придатності. 4 роки.

Не застосовувати після закінчення терміну придатності!

Умови зберігання.

Не потребує спеціальних умов зберігання.

Зберігати в недоступному для дітей місці!

Упаковка.

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

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

Ремедика ТОВ.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Вул. Ахарнон, Лімассол Індустріал Естате, 3056 Лімассол, Кіпр (будівля 1 - головна, будівля 2 - пеніциліни, будівля 4 - цефалоспорини, будівля 5 – гормони та кортикостероїди, будівля 10 - антинеопластичні, імуномодуючі).

Заявник.

АТ «Гріндекс».

Місцезнаходження заявника та/або представника заявника.

Вул. Крустпілс, 53, Рига, LV-1057, Латвія.

Тел./факс: 371 67083205 / 371 67083505.

Ел.пошта: grindeks@grindeks.lv