

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

АРИМІДЕКС
(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 та високовибірковим 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. 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 на 80 %, що було підтверджено високочутливим аналітичним 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 в 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 препаратом першої лінії для лікування 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. Головними кінцевими результатами в обох дослідженнях були час до прогресування пухлини, частота об'єктивної відповіді пухлини та безпека.

Оцінка головних кінцевих показників 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 місяців 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. Оцінка вторинних кінцевих показників підтвердила оцінку головних кінцевих показників ефективності. Досить низький рівень смертності у групах лікування обох досліджень не дав змогу зробити висновки про відмінності показників загального виживання.

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 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 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), Аримідекс статистично переважав тамоксифен щодо показника виживання без хвороби. Значно більші переваги відносно показника виживання без хвороби спостерігалися на користь Аримідексу 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	
	Аримідекс (N=3125)	Тамоксифен (N=3116)	Аримідекс (N=2618)	Тамоксифен (N=2598)
<i>Виживання без захворювання</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</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 рецидивус</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 контрлатеральній молочної 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, контрлатеральний рак молочної залози, віддалений рецидив або смерть (з будь-якої причини).

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

cЧас до настання рецидиву визначається як перший епізод місцевого регіонального рецидиву, контрлатеральний рак 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 рецептора гормону. 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 гормону 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 [ABCSCG] 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 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 показників та результатів дослідження ABCSCG 8

Кінцеві показники ефективності	Кількість випадків (частота)	
	Аримідекс (N=1297)	Тамоксифен (N=1282)
<i>Виживаність без 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 контрлатеральний рак 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 ІТА), 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 Аримідексу 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 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. Головним параметром ефективності був аналіз щільності кісткової маси поперекового відділу хребта з використанням сканування DEXA. Всі пацієнтки отримували вітамін D та кальцій. Пацієнтки в групі з низьким ризиком отримували тільки Аримідекс (N = 42), пацієнтки в групі з середнім ризиком були рандомізовано розподілені і отримували Аримідекс плюс ризедронат у дозі 35 мг один раз на тиждень (N = 77) або Аримідекс плюс плацебо (N = 77), пацієнтки в групі з високим ризиком отримували Аримідекс плюс ризедронат у дозі 35 мг один раз на тиждень (N = 38). Головним кінцевим показником була зміна щільності кісткової маси поперекового відділу хребта через 12 місяців порівняно з вихідним рівнем.

Основний аналіз через 12 місяців показав, що у пацієнток з 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 в групі з низьким ризиком при лікуванні тільки Аримідексом у дозі 1 мг/добу. Ці результати були відображені в додатковій змінній ефективності, зміні загальної МЩК стегна через 12 місяців порівняно з вихідним рівнем.

Ці дослідження доводять, що доцільно розглядати застосування бісфосфонатів при можливій втраті кісткової тканини у жінок у постменопаузальному періоді з раком молочної залози на ранніх стадіях, яким планується призначення Аримідексу.

Фармакокінетика.

Всмоктування

Всмоктування анастрозолу є швидким, максимальна концентрація у плазмі крові звичайно досягається протягом 2 годин (натще). Їжа дещо сповільнює швидкість, але не ступінь всмоктування. Незначні зміни швидкості всмоктування не призводять до клінічно значущого впливу на рівноважні концентрації в плазмі крові при застосуванні таблеток Аримідексу один раз на добу. Приблизно 90-95 % рівноважних концентрацій анастрозолу в плазмі крові досягаються після 7 днів прийому 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. Їжа трохи сповільнює швидкість всмоктування, але не його ступінь. Анастрозол екстенсивно метаболізується у жінок у постменопаузальному періоді, менше 10 % дози виводиться із сечею у незміненому вигляді протягом 72 годин після введення дози препарату. 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

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

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 тяжким порушенням функції нирок потребує обережності.

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 плазматичні концентрації анастрозолу. Дані про вплив потужних інгібіторів CYP відсутні.

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

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

Особливості застосування.

Загальні

Аримідекс не слід застосовувати жінкам у пременопаузі. Менопауза має бути підтверджена результатами біохімічних досліджень (рівні лютеїнізуючого гормону [ЛГ], фолікулостимулюючого гормону [ФСГ] та /або естрадіолу) у разі сумнівів у менопаузальному статусі пацієнтки. Відсутні дані щодо обґрунтування застосування Аримідексу з аналогами рилізінг-фактора лютеїнізуючого гормону (РФЛГ).

Слід уникати одночасного застосування тамоксифену або засобів, що містять естроген, з Аримідексом, оскільки це може знизити його фармакологічну дію.

У жінок з наявною ішемічною хворобою серця в ході дослідження АТАС спостерігалось зростання частоти ішемічних серцево-судинних подій при застосуванні Аримідексу (у 17 % хворих, які отримували Аримідекс, і в 10 % пацієток, які приймали тамоксифен). Необхідно зважити ризики та переваги лікування Аримідексом пацієнтів з наявною ішемічною хворобою серця (див. розділ «Побічні реакції»).

Вплив на мінеральну щільність кісток

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

У жінок, хворих на остеопороз чи з ризиком остеопорозу, слід оцінювати мінеральну щільність кісток за допомогою денситометрії кісток, наприклад, використовуючи двоенергетичну рентгенівську абсорбціометрію (ДЕХА), 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 Аримідексом у жінок у постменопаузі, і слід оцінити доцільність такого застосування.

Порушення функції печінки

Аримідекс не досліджувався у пацієток з раком молочної залози та помірним або тяжким порушенням функції печінки. У пацієток з порушенням функції печінки експозиція анастрозолу може бути збільшеною; застосування Аримідексу пацієнткам з помірним та тяжким порушенням функції печінки потребує обережності. Лікування повинно базуватись на оцінці співвідношення користі та ризику для кожної окремої пацієнтки.

Порушення функції нирок

Аримідекс не досліджувався у пацієток з раком молочної залози та тяжким порушенням функції нирок. Експозиція анастрозолу не збільшується у пацієток з тяжким порушенням функції нирок (швидкість клубочкової фільтрації [ШКФ] < 30 мл/хв); застосування Аримідексу пацієнткам з тяжким порушенням функції нирок потребує обережності.

Діти

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

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.

Дослідження на тваринах продемонстрували репродуктивну токсичність.

Дані про застосування Аримідексу вагітним жінкам відсутні. Аримідекс протипоказаний під час вагітності.

Дані про застосування Аримідексу в період лактації відсутні. Аримідекс протипоказаний в період годування груддю.

Фертильність

Вплив Аримідексу на фертильність людини не вивчений.

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, і 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.

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.

Діти.

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

Передозування.

Клінічний досвід випадкового передозування обмежений. У ході досліджень на тваринах анастрозол продемонстрував низьку гостру токсичність. Під час клінічних досліджень застосовували різні дозування Аримідексу: до 60 мг одноразово здоровим чоловікам-добровольцям та до 10 мг на добу 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 кілька речовин були прийняті. Якщо пацієнт не знепритомнів, можна викликати блювання. Може бути корисним діаліз, оскільки Аримідекс не має значного зв'язування з протейнами. Рекомендується загальне підтримуюче лікування, включаючи частий моніторинг життєвих функцій, та ретельне спостереження за пацієнтом.

Побічні реакції.

У таблиці 3 представлено небажані 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 небажаних явищ, 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 небажані реакції розподілені за частотою та системно-органими класами (СОК). 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 повідомлялося про такі небажані реакції: головний біль, припливи, нудота, висип, артралгія, порушення рухливості в суглобах, артрит та астенія.

Таблиця 3

Небажані реакції за класами СОК та частотою		
Порушення обміну речовин і харчування	Часто	Анорексія Гіперхолестеринемія
	Нечасто	Гіперкальціємія (з підвищенням або без підвищення рівня паратиреоїдного гормону)
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

Порушення з боку кістково-м'язової системи та сполучної тканини	Нечасто Рідко	Кропив'янка Еритема поліморфна Анафілактоїдна реакція Шкірний васкуліт (включаючи певну кількість повідомлень про випадки пурпури Шенлейна-Геноха)**
	Дуже рідко	Синдром Стівенса-Джонсона Ангіоневротичний набряк
	Дуже часто	Артралгія/порушення рухливості в суглобах Артрит Остеопороз
	Часто	Біль в 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 Аримідекс у ході клінічних досліджень, порівняно з такою у пацієток, які отримували тамоксифен. Однак більшість цих випадків виникла 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 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 Аримідексом. Якщо кровотечі продовжуються, слід провести подальше обстеження.

Під час великого дослідження III фази, проведеного за участю 9366 жінок у постменопаузальному періоді з операбельним раком молочної залози, які отримували лікування протягом 5 років, ішемічні явища з боку серцево-судинної системи спостерігалися частіше у пацієток, які приймали Аримідекс, порівняно з тими, хто отримував лікування тамоксифеном, хоча відмінність не була статистично значущою.

Спостережувана різниця була зумовлена переважно повідомленнями про стенокардію і асоціювалася з підгрупою пацієток, які і раніше страждали на ішемічну хворобу серця.

У таблиці 4 представлена частота попередньо заданих небажаних явищ 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

Попередньо задані небажані явища у дослідженні АТАС

Небажані явища	Аримідекс (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 %)

Небажані явища	Аримідекс (N=3092)	Тамоксифен (N=3094)
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 пацієнток-років та 15 на 1000 пацієнток-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 пацієнток, яких лікували Аримідексом, та 7,3 % у пацієнток, яких лікували тамоксифеном.

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

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.

Виробник, відповідальний за пакування та випуск серії:

АстраЗенека ЮК Лімітед, Велика Британія/ AstraZeneca UK Limited, United Kingdom.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Сілк Роад Бізнес Парк, Макклсфілд, Чешир, SK10 2NA, Велика Британія / Silk Road Business Park, Macclesfield, Cheshire, SK10 2NA, United Kingdom.