

До реєстраційного посвідчення

№ UA/15401/02/01

від 26.08.2016

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу
АНАСТРОЗОЛ
(ANASTROZOL)

Склад:

діюча речовина: анастрозол;

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

допоміжні речовини: лактоза, моногідрат; натрію крохмальгліколят (тип А); повідон; магнію стеарат; гіпромелоза; макрогол 6000; титану діоксид; тальк.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: білі або майже білі двоопуклі, круглої форми таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

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

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. Анастрозол є потужним і високовибірковим нестероїдним інгібітором ароматази. У жінок у постменопаузі естрадіол в основному продукується шляхом перетворення в периферичних тканинах андростендіону в естрон за допомогою ферменту – ароматази. Естрон далі перетворюється в естрадіол. Зниження рівня циркулюючого естрадіолу забезпечує терапевтичний ефект у жінок, хворих на рак молочної залози. У жінок у постменопаузі прийом анастрозолу в добовій дозі 1 мг призводить до зниження рівня естрадіолу на 80 %.

Анастрозол не має прогестагенної, андрогенної або естрогенної активності. Анастрозол у добових дозах до 10 мг не впливає на секрецію кортизолу та альдостерону, виміряну перед і після стандартного тесту на стимуляцію адренкортикотропного гормону (АКТГ). Отже, немає потреби у замісному введенні кортикостероїдів.

Фармакокінетика.

Всмоктування

Всмоктування анастрозолу є швидким, максимальна концентрація у плазмі крові досягається протягом 2 годин (натще). Їжа трохи сповільнює швидкість всмоктування, але не його ступінь. Незначні зміни швидкості всмоктування не призводять до клінічно значущого впливу на сталу концентрацію препарату в плазмі крові при щоденному прийомі 1 таблетки Анастрозолу. 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 постменопаузі.

Розподіл

Анастрозол зв'язується з білками плазми на 40 %.

Виведення

Анастрозол виводиться повільно. Період напіввиведення з плазми становить 40 – 50



годин. Анастрозол екстенсивно метаболізується в жінок у постменопаузі, менше 10 % дози виводиться із сечею у незміненому вигляді протягом 72 годин після введення дози препарату. Метаболізм анастрозолу здійснюється шляхом N-деалкілування, гідроксилування і 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 добровольців.

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 Анастрозолу пацієнтам з тяжким порушенням функції нирок потребує обережності.

Клінічні характеристики.

Показання.

Анастрозол 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.

Анастрозол протипоказаний пацієнткам:

- у період 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 потрібно утилізувати 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 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 даних щодо безпеки препарату, накопичених в ході клінічних досліджень, не виявило відомостей про клінічно значущу лікарську взаємодію у пацієнок, які приймали одночасно Анастрозол 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 Анастрозолом, оскільки це може послабити його фармакологічну дію.

Особливості застосування.

Загальні



обережності під час керування транспортними засобами або роботи з іншими механізмами, якщо спостерігаються такі симптоми.

Спосіб застосування та дози.

Анастрозол 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 Анастрозолу 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.

Анастрозол 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 анастрозолу: 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 Анастрозолу, 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 було прийнято кілька препаратів. Якщо пацієнт не знепритомнів, можна викликати блювання. Може бути корисним діаліз, оскільки Анастрозол не має значного зв'язування з протеїнами. Рекомендується загальне підтримуюче лікування, включаючи частий моніторинг життєвих функцій, та ретельне спостереження за пацієнтом.

Побічні реакції.

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.

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	Зап'ястний тунельний синдром



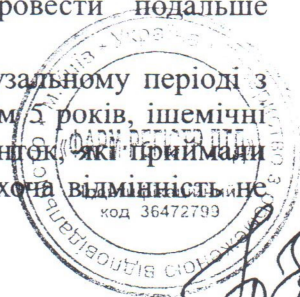
		Розлади чутливості (включаючи парестезію, втрату смаку та зміни смакових відчуттів)
Порушення з боку судинної системи	Дуже часто	Припливи
Порушення з боку травної системи	Дуже часто	Нудота
	Часто	Діарея Блювання
Порушення з боку гепатобіліарної системи	Часто	Підвищення рівнів лужної фосфатази, аланінамінотрансферази 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 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 анастрозол 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 ($\geq 0,01\%$, $< 0,1\%$) 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 анастрозолом. Якщо кровотечі продовжуються, слід провести подальше обстеження.

Під час дослідження, проведеного за участю 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 анастрозол, порівняно з тими, хто отримував лікування тамоксифеном, хоча відмінність не



Анастрозол 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 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.

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

Вплив на мінеральну щільність кісток

Оскільки Анастрозол 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 (DEXA), 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 Анастрозолом, у жінок у постменопаузі. Слід оцінити доцільність такого застосування.

Порушення функції печінки

Анастрозол не досліджувався у пацієток з раком молочної залози та помірним або тяжким порушенням функції печінки. У пацієток з порушенням функції печінки експозиція анастрозолу може збільшитися; застосування Анастрозолу 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

Анастрозол 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 Анастрозолу пацієнткам з тяжким порушенням функції нирок потребує обережності.

Гіперчутливість до лактози

Якщо у Вас встановлено непереносимість деяких цукрів, проконсультуйтеся з лікарем, перш ніж приймати цей лікарський засіб.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Дослідження на тваринах продемонстрували репродуктивну токсичність.

Дані про застосування Анастрозолу вагітними жінкам відсутні. Анастрозол протипоказаний під час вагітності.

Дані про застосування Анастрозолу в період лактації відсутні. Препарат протипоказаний жінкам, які годують груддю.

Фертильність

Вплив Анастрозолу на фертильність людини не вивчений.

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 препарату, тому слід дотримуватися



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

Нижче представлена частота попередньо заданих небажаних явищ у ході дослідження незалежно від причин їх виникнення, що спостерігалися у пацієнок, які одержували досліджувану терапію, та протягом періоду до 14 діб після припинення лікування.

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 %)	209 (6,8 %)
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 %)
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 %)

Оскільки Анастрозол зменшує рівень циркулюючих естрогенів, це може спричинити зменшення мінеральної щільності кісток, у зв'язку з чим у деяких хворих зростає ризик переломів. Частота випадків остеопорозу становила 10,5 %.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання. Зберігати при температурі не вище 25 °С.

Упаковка. По 14 таблеток у блістері, по 2 або 6 блістерів у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

ГЕНЕФАРМ СА, Греція / GENEPHARM SA, Greece.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

18-ий км Маратонос Аве, Палліні Аттікі, 15351, Греція / 18th km Marathonos Ave, Palioli Attiki, 15351, Greece.



Заявник.

ГРІН БІЗНЕС СОЛЮШНЗ СА, Швейцарія / GREEN BUSINESS SOLUTIONS SA,
Switzerland.

Місцезнаходження заявника та/або представника заявника.

Рю Мерсері 12, с/о Дріс Фідюсьєр СА, 1003 Лозанна, Швейцарія/ Rue Mercerie 12, с/о
Drys Fiduciaire SA, 1003 Lausanne, Switzerland.

