

Состав

діюча речовина: letrozole;

1 таблетка містить летрозолу 2,5 мг у перерахуванні на 100 % речовину;

допоміжні речовини: лактози моногідрат, крохмаль кукурудзяний, целюлоза мікрокристалічна 101, гідроксипропілметилцелюлоза (15), натрію крохмальгліколят (тип А), магнію стеарат; склад плівкової оболонки: Sepifilm™ 050 (метилгідроксипропілцелюлоза, целюлоза мікрокристалічна, ацетильовані (або ацетати складних ефірів) моно- та дигліцерида), Sepisperse™ Dry 3214 Jaune (гідроксипропілметилцелюлоза, целюлоза мікрокристалічна, титану діоксид (Е 171), рибофлавін (Е 101)).

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Основные физико-химические свойства: таблетки круглой формы с двояковыпуклой поверхностью, покрытые пленочной оболочкой коричневатожелтого или оранжеватожелтого цвета.

Фармакотерапевтическая группа

Засоби, що застосовуються для гормональної терапії. Антагоністи гормонів та аналогічні засоби. Інгібітори ароматази. Летрозол. Код АТХ L02B G04.

Фармакодинамика

Летрозол – нестероидный ингибитор ароматазы (ингибитор биосинтеза эстрогена); противоопухолевый препарат.

В случаях, когда рост опухолевой ткани зависит от наличия эстрогенов, устранение опосредованного ними стимулирующего влияния является предусловием угнетения роста опухоли.

У женщин в постменопаузе эстрогены образуются преимущественно при участии фермента ароматазы, который превращает андрогены, синтезирующиеся в надпочечниках (в первую очередь андростендион и тестостерон), в эстрон (Е1) и эстрадиол (Е2). Поэтому с помощью специфической ингибиции фермента ароматазы можно достичь угнетения биосинтеза эстрогенов в периферических тканях и в опухолевой ткани.

Летрозол угнетает ароматазу путем конкурентного связывания с субъединицей этого фермента -

гемом цитохрома P 450, что приводит к снижению биосинтеза эстрогенов во всех тканях.

У здоровых женщин в постменопаузе одноразовая доза летрозола, составляющая 0,1 мг или 0,5 мг, или 2,5 мг, снижает уровень эстрона и эстрадиола в сыворотке крови (в сравнении с начальным уровнем) на 75-78 % и на 78 % соответственно. Максимальное снижение достигается через 48-78 часов.

У женщин с распространенной формой рака молочной железы в постменопаузе ежедневное применение летрозола в дозе от 0,1 мг до 5 мг снижает уровень эстрадиола, эстрона и эстрона сульфата в плазме крови на 75-95 % от начального уровня. При применении препарата в дозе 0,5 мг и более в большинстве случаев концентрации эстрона и эстрона сульфата оказываются ниже границы чувствительности метода, используемого для определения гормонов. Это указывает на то, что с помощью данных доз препарата достигается более выраженное угнетение синтеза эстрогенов. Супрессия эстрогенов поддерживалась в течение лечения у всех пациенток.

Летрозол - высокоспецифичный ингибитор активности ароматазы. Нарушение синтеза стероидных гормонов в надпочечниках не выявлено. У пациенток в постменопаузе, которым проводилась терапия летрозолом в суточной дозе 0,1-5 мг, клинически значимых изменений концентраций в плазме крови кортизола, альдостерона, 11-деоксикортизола, 17-гидроксипрогестерона, АКТГ, а также активности ренина не было выявлено. Проведение теста стимуляции с АКТГ через 6 и 12 недель терапии летрозолом в суточной дозе 0,1 мг; 0,25 мг; 0,5 мг; 1 мг; 2,5 мг и 5 мг не выявило какого-либо заметного уменьшения синтеза альдостерона или кортизола. Таким образом, нет необходимости назначать глюкокортикоиды и минералокортикоиды.

У здоровых женщин в постменопаузе после одноразового применения летрозола в дозах 0,1 мг; 0,5 мг и 2,5 мг изменений концентрации андрогенов (андростендиона и тестостерона) в плазме крови не выявлено. У пациенток в постменопаузе, получавших летрозол в суточной дозе от 0,1 мг до 5 мг, изменений уровня андростендиона в плазме крови также не отмечено. Все это указывает на то, что блокада биосинтеза эстрогенов не приводит к накоплению андрогенов, которые являются предшественниками эстрогенов. У пациенток, получавших летрозол, не было отмечено изменений концентраций лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов в плазме крови, а также не было отмечено изменений функций щитовидной железы, которые

оценивались по уровню тиреотропного гормона T_4 и T_3 .

Фармакокінетика

Всмоктування. Летрозол швидко і повністю всмоктується зі шлунково-кишкового тракту (середня величина біодоступності становить 99,9 %). Їжа незначною мірою знижує швидкість абсорбції (середнє значення часу досягнення максимальної концентрації летрозолу в крові (t_{max}) становить 1 годину при прийомі летрозолу натще і 2 години – при прийомі з їжею; середнє значення максимальної концентрації летрозолу в крові (C_{max}) становить $129 \pm 20,3$ нмоль/л при прийомі натще і $98,7 \pm 18,6$ нмоль/л – при прийомі з їжею), однак ступінь всмоктування летрозолу (при оцінці за площею під кривою «концентрація – час») не змінюється. Незначні зміни швидкості всмоктування розцінюються як такі, що не мають клінічного значення, тому летрозол можна застосовувати незалежно від прийому їжі.

Розподіл. Зв'язування летрозолу з білками плазми крові становить приблизно 60 % (переважно з альбуміном – 55 %). Концентрація летрозолу в еритроцитах – майже 80 % від його рівня у плазмі крові. Після застосування 2,5 мг ^{14}C -міченого летрозолу приблизно 82 % радіоактивності у плазмі крові припадало на частку незміненої активної речовини. Тому системний вплив метаболітів летрозолу незначний. Летрозол швидко і широко розподіляється у тканинах. Уявний об'єм розподілу у період рівноважного стану досягає приблизно $1,87 \pm 0,47$ л/кг.

Метаболізм і виведення. Летрозол значною мірою зазнає метаболізму з утворенням фармакологічно неактивного карбінолового метаболіту – основний шлях елімінації. Метаболічний кліренс летрозолу (CL_m) становить 2,1 л/год, що є меншим за величину печінкового кровотоку (приблизно 90 л/год). Було виявлено, що перетворення летрозолу на його метаболіт здійснюється під впливом ізоферментів CYP3A4 і CYP2A6 цитохрому P 450. Утворення невеликої кількості інших, поки що не ідентифікованих метаболітів, а також виведення незміненого препарату з сечею і калом відіграють лише незначну роль у загальній елімінації летрозолу. Протягом 2 тижнів після введення здоровим добровольцям у постменопаузі 2,5 мг ^{14}C -міченого летрозолу в сечі було виявлено $88,2 \pm 7,6$ % радіоактивності, у калі – $3,8 \pm 0,9$ %. Принаймні 75 % радіоактивності, що виявляється у сечі за період до 216 годин ($84,7 \pm 7,8$ % дози летрозолу), припадало на глюкуронідні кон'югати карбінолового метаболіту, майже 9 % – на два інші не ідентифіковані метаболіти та 6 % – на незмінений летрозол.

Уявний кінцевий період напіввиведення з плазми крові становить приблизно 2–4 доби. Після щоденного прийому 2,5 мг препарату рівноважна концентрація летрозолу досягається протягом 2–6 тижнів, при цьому вона приблизно у 7 разів

вища, ніж після одноразового прийому тієї ж дози. Водночас значення рівноважної концентрації у 1,5–2 рази перевищує те значення рівноважної концентрації, яке можна було б завбачити на основі розрахунків, виходячи з величин, зареєстрованих після прийому одноразової дози препарату. Це вказує на те, що при щоденному застосуванні летрозолу у дозі 2,5 мг його фармакокінетика має дещо нелінійний характер. Оскільки рівноважна концентрація летрозолу підтримується під час лікування протягом тривалого часу, можна зробити висновок про те, що накопичення летрозолу не відбувається.

Лінійність/нелінійність. Фармакокінетика летрозолу була пропорційною до дози після застосування одноразової пероральної дози до 10 мг (діапазон доз від 0,01 до 30 мг), а також після щоденних доз до 1,0 мг (діапазон доз від 0,1 до 5 мг). Після застосування одноразової пероральної дози 30 мг спостерігалось незначне, але більш ніж пропорційне до дози збільшення показника AUC. При застосуванні щоденних доз 2,5 та 5 мг значення AUC збільшилося приблизно у 3,8 та 12 разів замість 2,5 та 5 разів відповідно при порівнянні з дозою 1,0 мг/добу. Таким чином, рекомендована доза 2,5 мг/добу може бути граничною дозою, при якій непропорційність стає видимою, тоді як при застосуванні дози 5 мг/добу непропорційність стає більш вираженою. Непропорційність дози, імовірно, є результатом насичення процесів метаболічного виведення. Рівноважні концентрації досягалися через 1–2 місяці при застосуванні усіх досліджуваних режимів дозування (0,1–5,0 мг щоденно).

Фармакокінетика в окремих групах пацієнтів. У дослідженнях, які проводили з участю добровольців з різним станом функції нирок (24-годинний кліренс креатиніну варіював від 9 до 116 мл/хв), відзначалося, що після одноразового прийому летрозолу у дозі 2,5 мг його фармакокінетика не змінювалась. Крім того, у вищезазначеному дослідженні оцінювали вплив порушення функції нирок на летрозол, аналіз коваріант був виконаний на основі даних двох базових досліджень (дослідження AR/BC2 та AR/BC3). Розрахований кліренс креатиніну (діапазон у дослідженні AR/BC2: 19–187 мл/хв; у дослідженні AR/BC3: 10–180 мл/хв) не продемонстрував статистично значущого зв'язку з мінімальними рівнями летрозолу у плазмі крові у рівноважному стані (C_{min}). Більше того, дані досліджень AR/BC2 та AR/BC3 лікування другої лінії метастатичного раку молочної залози продемонстрували відсутність негативного впливу летрозолу на кліренс креатиніну або погіршення функції нирок.

Таким чином, корекція дози пацієнтам з порушенням функції нирок (кліренс креатиніну ≥ 10 мл/хв) не потрібна. Інформація стосовно пацієнтів з тяжким порушенням функції нирок (кліренс креатиніну < 10 мл/хв) обмежена.

В осіб з помірно вираженим порушенням функції печінки (клас В за шкалою Чайлда — П'ю) середні величини площі під кривою «концентрація – час» (AUC) були на 37 % вищі, ніж у здорових осіб, але залишалися у межах того діапазону значень, які спостерігалися в осіб без порушень функції печінки. При дослідженні фармакокінетики одноразової дози у хворих на цироз печінки та з тяжкими порушеннями її функції (клас С за шкалою Чайлда — П'ю) було відзначено збільшення AUC на 95 % та $t_{1/2}$ на 187 % відповідно порівняно з показниками у здорових добровольців. Таким чином, у пацієток з раком молочної залози та тяжким порушенням функції печінки очікуються більш високі рівні летрозолу, ніж у пацієток без тяжкої дисфункції печінки. Отже, лікарський засіб Летромара® слід з обережністю застосовувати пацієткам з тяжким порушенням функції печінки, зважаючи на співвідношення користі/ризиків для кожної окремої пацієнтки. У зв'язку з тим, що у пацієнтів, які отримували добові дози від 5 мг до 10 мг/добу, не спостерігалось збільшення показників токсичності, корекція дози у напрямку її зниження не обґрунтована, хоча таким пацієнтам потрібно перебувати під ретельним наглядом лікарів. Крім того, не було відзначено жодного впливу порушень функції нирок (розрахункові значення кліренсу креатиніну становили 20–50 мл/хв) або порушень функції печінки на концентрацію летрозолу у плазмі крові у пацієток з поширеними формами раку молочної залози. Фармакокінетика летрозолу не залежить від віку.

Показання

- Адьювантна терапія гормонопозитивного інвазивного раку молочної залози на ранніх стадіях у жінок в постменопаузальний період.
- Раширенна адьювантна терапія інвазивного раку молочної залози на ранніх стадіях у жінок в постменопаузальний період, котрим була проведена стандартна адьювантна терапія тамоксифеном в течение 5 лет.
- Терапія першої лінії гормонозависимого рашпротраненного раку молочної залози у жінок в постменопаузе.
- Лечение рашпротраненных форм раку молочної залози у жінок в постменопаузе (естественной или вызванной искусственно), после рецидива или прогрессирувания захворювання, предварительно получавших терапію антиестрогенами.
- Неoadьювантна терапія у жінок в постменопаузе с гормонопозитивным HER-2-негативным раком молочної залози, котрим не подходит химиотерапія и не показано неотложное хирургическое вмешательство.

Еффективность препарата для пацієток с гормононегативным раком молочної залози не доказана.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к активному веществу или к любому другому компоненту препарата.
- Эндокринный статус, характерный для предменопаузального периода.
- Беременность, период кормления грудью.
- Противопоказано применять женщинам репродуктивного возраста.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий

Метаболизм летрозолола частично происходит при участии CYP2A6 и CYP3A4. Таким образом, на системное выведение летрозолола могут влиять лекарственные средства, которые влияют на ферменты CYP3A4 и CYP2A6. Очевидно, метаболизм летрозолола имеет низкое сродство с CYP3A4, поскольку этот фермент не насыщается при концентрациях в 150 раз больших, чем концентрации летрозолола, которые наблюдаются в плазме крови в период равновесного состояния при типичных клинических условиях.

На данное время клинический опыт применения летрозолола в комбинации с эстрогенами или другими противораковыми препаратами, кроме тамоксифена, отсутствует. Тамоксифен, другие антиэстрогенные препараты или эстрогенсодержащие лекарственные средства могут нивелировать фармакологическое действие летрозолола. Кроме того, доказано, что в случае одновременного применения тамоксифена и летрозолола существенно снижаются плазменные концентрации летрозолола. Следует избегать одновременного применения летрозолола с тамоксифеном, другими антагонистами эстрогенов или эстрогенами.

Лекарственные средства, которые могут повышать концентрации летрозолола в сыворотке крови

Ингибиторы активности CYP3A4 и CYP2A6 могут снижать метаболизм летрозолола и таким образом повышать концентрации летрозолола в плазме крови.

Одновременное применение лекарственных средств, которые сильно угнетают эти ферменты (мощные ингибиторы CYP3A4 включают, но не ограничиваются: кетоконазол, итраконазол, вориконазол, ритонавир, кларитромицин и телитромицин; CYP2A6 (например метоксален)), может повышать экспозицию летрозолола. Поэтому пациенткам, которым показаны мощные ингибиторы CYP3A4 и CYP2A6, рекомендуется проявлять осторожность при их применении.

Лекарственные средства, которые могут снижать концентрации летрозолола в сыворотке крови

Индукторы активности CYP3A4 могут повышать метаболизм летрозолола и, таким образом, снижать концентрацию летрозолола в плазме крови. Одновременное применение лекарственных средств, которые стимулируют CYP3A4 (например фенитоин, рифампицин, карбамазепин, фенобарбитал и зверобой обычный), может снижать экспозицию летрозолола. Поэтому пациенткам, которым показаны мощные индукторы CYP3A4, рекомендуется проявлять осторожность при их применении. Индукторы CYP2A6 неизвестны.

Одновременное применение летрозолола (2,5 мг) и тамоксифена 20 мг 1 раз в сутки приводило к снижению уровня летрозолола в плазме крови в среднем на 38 %. Клинический опыт, полученный на основании исследований терапии второй линии рака молочной железы, показывает, что терапевтический эффект лечения летрозололом, как и частота возникновения нежелательных реакций, не увеличивались, если летрозолол применяли сразу после тамоксифена. Механизм этого взаимодействия неизвестен.

Лекарственные средства, системные концентрации которых в сыворотке крови могут изменяться под влиянием летрозолола

In vitro летрозолол угнетает изоферменты цитохрома P 450 – CYP2A6 и умеренно CYP2C19,

однако клиническое значение этого явления неизвестно. Однако следует придерживаться осторожности при одновременном применении летрозолола и лекарственных средств, выведение которых преимущественно зависит от CYP2C19 и которые имеют узкий терапевтический диапазон (таких как фенитоин, клопидрогель). Субстрат с узким терапевтическим диапазоном для CYP2A6 неизвестен.

Исследования клинического взаимодействия с циметидином (известный неспецифический ингибитор CYP2C19 и CYP3A4) и варфарином (чувствительный субстрат для CYP2C9 с узким терапевтическим диапазоном, который часто применяют как сопутствующий препарат для целевой популяции летрозолола) показали, что совместное применение летрозолола и этих лекарственных средств не вызывает клинически значимого лекарственного взаимодействия.

Обзор базы этих клинических исследований не выявил никаких доказательств других клинически значимых взаимодействий с другими лекарственными средствами, которые часто назначаются.

Особенности применения

Порушення функції нирок

Немає даних щодо застосування летрозолу для лікування пацієток з кліренсом креатиніну < 10 мл/хв. Перед призначенням препарату таким пацієткам слід зважити на співвідношення потенційного ризику та очікуваного ефекту лікування.

Холестерин

Слід розглянути проведення моніторингу холестерину у сироватці крові. У ході дослідження із застосуванням ад'ювантного лікування повідомлялося про гіперхолестеринемію у 52,3 % пацієнтів що застосовували летрозол та у 28,6 % пацієнтів що застосовували тамоксифен. Повідомлялося про гіперхолестеринемію 3–4 ступеня [за критеріями оцінки ступеня тяжкості побічних реакцій (СТС)] у 0,4 % пацієнтів у групі летрозолу та у 0,1 % пацієнтів у групі тамоксифену. Крім того, в ад'ювантній терапії, збільшення $\geq 1,5 \times$ ВМН загального холестерину (як правило, не натще) спостерігалось у пацієнтів що застосовували монотерапію та мали початковий рівень загального холестерину в сироватці крові в межах норми (тобто, $\leq 1,5 \times$ ВМН) у 151/1843 (8,2 %) в групі летрозолу проти 57/1840 (3,2 %) в групі тамоксифену. Застосування гіполіпідемічних препаратів було необхідно 25 % пацієнтів, що застосовували летрозол та 16 % пацієнтів, що застосовували тамоксифен.

Порушення функції печінки

У пацієнтів з тяжкою печінковою недостатністю (клас С за шкалою Чайлда — П'ю) системна експозиція та час напіввиведення летрозолу приблизно вдвічі довший, ніж у здорової людини. Такі хворі потребують більш уважного спостереження.

Вплив на кістки

Оскільки Летромара[®] є потужним препаратом, що знижує концентрацію естрогенів, під час ад'ювантної та розширеної ад'ювантної терапії у жінок з остеопорозом та/або переломами в анамнезі або тих, хто має підвищений ризик розвитку остеопорозу, необхідно оцінити мінеральну щільність кісткової тканини до початку лікування, протягом лікування та після завершення лікування летрозолом. В умовах ад'ювантного лікування також слід розглядати можливість застосування схеми послідовної терапії (летрозол протягом 2 років з подальшим переходом на прийом тамоксифену протягом 3 років) залежно від профілю безпеки пацієнтки.

Менопаузальний статус

У пацієток з нез'ясованим менопаузальним статусом необхідно до початку лікування препаратом Летромара[®] визначити рівні лютеїнізуючого гормону

(ЛГ), фолікулостимулюючого гормону (ФСГ) та/або естрадіолу. Приймати лікарський засіб Летромара[®] слід тільки жінкам з постменопаузальним ендокринним статусом.

Тендиніт та розрив сухожилля

Можливі (рідко) тендиніт та розрив сухожилля. Необхідне ретельне обстеження пацієнок та вжиття відповідних заходів (наприклад, іммобілізація) щодо ураженого сухожилля.

Зміни лабораторних показників

Дозозалежного впливу летрозолу на будь-які гематологічні або біохімічні показники не спостерігалось. Помірні зменшення кількості лімфоцитів невизначеного клінічного значення спостерігалися у деяких пацієнтів, які застосовували летрозол у дозі 2,5 мг. Таке зниження кількості лімфоцитів мало транзиторний характер приблизно у половини пацієнтів, які зазнали впливу. У двох пацієнтів, які застосовували летрозол, розвинулась тромбоцитопенія; взаємозв'язок із досліджуваним препаратом був нез'ясованим. Вихід пацієнтів із дослідження через порушення лабораторних показників, що були пов'язані із застосуванням препарату чи ні, був рідкісним.

Інші застереження

Слід уникати одночасного застосування лікарського засобу Летромара[®] і тамоксифену, інших антагоністів естрогенів чи естрогеновмісних лікарських засобів, оскільки ці речовини можуть нівелювати фармакологічну дію летрозолу.

Летромара[®] містить лактозу — якщо у Вас встановлено непереносимість деяких цукрів, проконсультуйтеся з лікарем, перш ніж приймати цей лікарський засіб.

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

Влияние летрозола на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами незначительно. Поскольку при лечении летрозолом у больных наблюдались общая слабость и головокружение, а также в отдельных случаях сонливость, рекомендуется осторожность во время управления автотранспортом или работы со сложными механизмами.

Применение в период беременности или кормления грудью

Женщины в перименопаузальном периоде или женщины репродуктивного возраста

Препарат Летромара следует применять только женщинам с четко установленным постменопаузальным статусом. Существуют сообщения о спонтанных абортах или врожденных аномалиях у новорожденных, матери которых принимали летрозол.

Учитывая сообщения об обновлении функции яичников у женщин на фоне лечения летрозолом, несмотря на четкий постменопаузальный статус в начале терапии, врач при необходимости должен обговорить с пациенткой адекватные противозачаточные средства.

Беременность

Учитывая опыт применения летрозола людям, включающий отдельные случаи врожденных пороков (сращение губ, наружные половые органы промежточного типа), известно, что летрозол может вызывать врожденные пороки развития в случае его применения во время беременности. Результаты исследований на животных показали наличие репродуктивной токсичности. Препарат Летромара противопоказан для применения в период беременности.

Кормление грудью

Неизвестно, экскретируется ли летрозол и его метаболиты в грудное молоко человека. Риск для новорожденного исключить нельзя.

Препарат Летромара противопоказан для применения в период кормления грудью.

Фертильность

Фармакологическим действием летрозола является снижение продуцирования эстрогена путем ингибирования ароматазы. У женщин в пременопаузе ингибция синтеза эстрогена приводит к соответствующему повышению уровней гонадотропинов (ЛГ, ФСГ). Повышение уровня ФСГ, в свою очередь, стимулирует рост фолликулов, что может индуцировать овуляцию.

Способ применения и дозы

Взрослые, в т.ч. пациенты пожилого возраста. Рекомендованная доза Летромары составляет 2,5 мг 1 раз в сутки. При адъювантной и расширенной адъювантной терапии лечение препаратом Летромара должно длиться на протяжении 5 лет или пока не наступит рецидив заболевания. Больным с метастазами терапию препаратом Летромара следует продолжать до тех пор, пока признаки прогрессирования заболевания не станут очевидными. В условиях адъювантного лечения также следует рассмотреть возможность применения

схемы последовательной терапии (летрозол в течение 2 лет с дальнейшим переходом на прием тамоксифена в течение 3 лет).

В условиях неoadъювантного лечения терапию препаратом Летромара следует продолжать в течение 4-8 месяцев, чтобы достичь оптимального уменьшения опухоли. Если ответ на лечение недостаточный, следует прекратить терапию препаратом Летромара и назначить плановое хирургическое вмешательство и/или обсудить с пациенткой варианты дальнейшего лечения.

Для пациенток пожилого возраста коррекция дозы препарата не нужна.

Дети. Для лечения детей препарат не применять. Безопасность и эффективность применения летрозолола детям не установлены. Имеющиеся данные ограничены, поэтому невозможно разработать рекомендации в отношении дозировки.

Пациентки с нарушениями функции печени и/или почек. Для пациенток с поражением печени от легкой до средней степени (класс А и В по шкале Чайлд-Пью) или почек (при клиренсе креатинина ≥ 10 мл/мин) коррекция дозы препарата не нужна. Имеющиеся данные в отношении пациентов с почечной недостаточностью с клиренсом креатинина < 10 мл/мин или тяжелым нарушением функции печени недостаточны. Пациенты с тяжелым нарушением функции печени (класс С по Чайлд-Пью) требуют тщательного наблюдения.

Способ применения

Препарат Летромара следует принимать перорально независимо от приема пищи, поскольку еда не влияет на степень абсорбции препарата.

Пропущенную дозу следует принять сразу, как только пациентка вспомнит об этом. Однако, если пациентка вспомнит об этом незадолго до приема последующей дозы (за 2-3 часа), пропущенную дозу следует пропустить и принять последующую дозу согласно графику. Не следует принимать двойную дозу, поскольку при приеме суточной дозы, выше рекомендованной 2,5 мг, наблюдалась системная экспозиция, выше пропорциональной.

Дети

Препарат не применять детям, поскольку эффективность и безопасность применения летрозолола для этой категории пациентов не изучали в пределах клинических исследований.

Передозировка

Сообщалось о единичных случаях передозировки летрозолола.

Специфическое лечение по поводу передозировки неизвестно; лечение должно быть симптоматическим и поддерживающим.

Побочные реакции

Летрозол в целом хорошо переносился во всех исследованиях в качестве терапии первой и второй линии при лечении распространенного рака молочной железы, как адъювантной терапии рака молочной железы на ранних стадиях и как расширенная адъювантной терапии рака молочной железы у женщин, ранее получавших стандартную адъювантную терапию тамоксифеном. Почти у трети пациенток, лечившихся препаратом летрозолом при метастатических и неадъювантных состояниях, примерно у 75% пациентов при адъювантном назначении (обе группы принимали и летрозол, и тамоксифен, медиана лечебного периода составляла 60 месяцев) и почти у 80% пациентов при расширенной адъювантной терапии (и летрозол, и плацебо, медиана лечебного периода составляла 60 месяцев) наблюдались побочные реакции.

Побочные реакции, наблюдаемые имели преимущественно слабый или умеренно выраженный характер и в большинстве случаев были связаны с дефицитом эстрогенов. Чаще всего в отчетах о клинических исследованиях упоминались побочные реакции в виде приливов, гиперхолестеринемии, артралгии, тошноты, усиленного потоотделения и утомляемости. К важным дополнительным нежелательным реакциям, которые могут развиваться на фоне лечения летрозолом, относятся явления со стороны опорно-двигательного аппарата, как остеопороз и/или переломы костей, и явления со стороны сердечно-сосудистой системы (в том числе цереброваскулярные и тромбоэмболические явления). Много побочных явлений могут быть обусловлены природными фармакологическими последствиями дефицита эстрогенов (например приливы, алопеция или вагинальное кровотечение). Большинство нежелательных реакций наблюдались в первые несколько недель лечения.

Побочные явления указанные по частоте возникновения, первыми указываются наиболее распространенные. Для оценки частоты возникновения различных побочных реакций использовались следующие градации: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100 - <1/10$), нечасто ($\geq 1/1000 - <1/100$), редко ($\geq 1/10000 - <1/1000$), очень редко ($<1/10000$) частота неизвестна (невозможно оценить, исходя из имеющихся данных).

Инфекции и инвазии. Нечасто; инфекции мочевыделительной системы.

Доброкачественные, злокачественные и невыясненные новообразования, включая кисты и полипы.

Нечасто: боль в опухолевых очагах¹.

Со стороны крови и лимфатической системы. Нечасто: лейкопения.

Со стороны иммунной системы. Частота неизвестна: анафилактические реакции.

Со стороны метаболизма и питания. Очень часто: гиперхолестеринемия. Часто: снижение аппетита, повышение аппетита.

Со стороны психики. Часто: депрессия. Нечасто: тревожность (в том числе нервозность), раздражительность.

Со стороны нервной системы. Часто: головная боль, головокружение. Нечасто: сонливость, бессонница, ухудшение памяти, дизестезия (в том числе парестезии, гипестезия), нарушение вкусовых ощущений, инсульт, запястный туннельный синдром.

Со стороны органов зрения. Нечасто: катаракта, раздражение глаза, помрачение зрения.

Со стороны сердца. Часто: усиленное сердцебиение¹, тахикардия, случаи ишемии миокарда (включая возникновение или ухудшение течения стенокардии, стенокардии, что требует хирургического вмешательства, инфаркт миокарда и ишемию миокарда).

Со стороны сосудов. Очень часто: приливы. Часто: артериальная гипертензия. Нечасто: тромбофлебит (в том числе тромбофлебит поверхностных и глубоких вен). Редко: легочная эмболия, артериальный тромбоз, цереброваскулярные инфаркт.

Со стороны дыхательной системы. Нечасто: одышка, кашель.

Со стороны желудочно-кишечного тракта. Часто: тошнота, рвота, диспепсия¹, запор, диарея, боль в животе. Нечасто: стоматит¹, сухость во рту.

Со стороны пищеварительной системы. Нечасто: повышение уровня печеночных ферментов, гипербилирубинемия, желтуха. Частота: неизвестна: гепатит

Со стороны кожи и подкожной клетчатки. Очень часто: усиленное потоотделение. Часто: алопеция, сыпь (в том числе эритематозные, пятнисто-папулезные, псориазоподобные и везикулярные высыпания), сухость кожи. Нечасто: зуд, крапивница. Частота неизвестна: токсический эпидермальный некролиз, мультиформная эритема, ангионевротический отек.

Со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани. Очень часто: артралгия. Часто: миалгия, боль в кистках¹, остеопороз, переломы костей, артрит. Нечасто тендинит. Редко: разрыв сухожилия. Частота неизвестна: синдром «щелчок пальца».

Со стороны мочевыделительной системы. Нечасто: частое мочеиспускание.

Со стороны репродуктивной системы и молочных желез. Часто: вагинальное кровотечение. Нечасто: вагинальные выделения или сухость, боль в молочных железах.

Общие нарушения. Очень часто: утомляемость (в том числе астения и недомогание). Часто: периферический отек, боль в груди. Нечасто: повышение температуры, сухость слизистых оболочек, жажда, генерализованный отек.

Исследование. Часто: увеличение массы тела. Нечасто: уменьшение массы тела.

¹ Только при лечении метастатического поражения.

О некоторых нежелательных реакциях сообщали со значительно отличной частотой в условиях адъювантного лечения.

Таблица 1

Адъювантная терапия летрозолом по сравнению с монотерапией тамоксифеном: нежелательные явления, частота которых значимо отличалась

Нежелательные побочные реакции	Летрозол, частота явлений	Тамоксифен, частота явлений
Перелом костей	10,2 % (14,7 %)	7,2 % (11,4 %)
Остеопороз	5,1 % (5,1 %)	2,7 % (2,7 %)
Тромбоэмболические явления	2,1 % (3,2 %)	3,6 % (4,6 %)
Инфаркт миокарда	1,0 % (1,7 %)	0,5 % (1,1 %)
Гиперплазия эндометрия/рак эндометрия	0,2 % (0,4 %)	2,3 % (2,9 %)

Примечание. Средняя продолжительность лечения - 5 лет. Период сообщения включает в себя период лечения плюс 30 дней после прекращения лечения.

Проценты частоты явлений, приведенные в скобках, указывают на явления в любое время после рандомизации, включая период лечения после завершения исследования.

В любое время - включая период последующего наблюдения после окончания или отмены исследуемого лечения.

Медианное значение продолжительности последующего наблюдения составил 8 лет.

Таблица 2

Последовательное лечение по сравнению с монотерапией летрозолом: нежелательные явления, частота которых значительно отличалась

	Монотерапия препаратом летрозола	Летрозол- > тамоксифен	Тамоксифен->летрозол
Побочные реакции	5 лет	2 года - >3 года	2 года - >3 года
Переломы костей	10,0 %	7,7 %*	9,7 %
Пролиферативные расстройства со стороны эндометрия	0,7 %	3,4 %**	1,7 %**
Гиперхолестеринемия	52,5 %	44,2 %*	40,8 %*
Приливы	37,6 %	41,7 %**	43,9 %**
Вагинальное кровотечение	6,3 %	9,6 %**	12,7 %**

* Значимое меньше, чем в группе монотерапии препаратом летрозолола.

** Значимое больше, чем в группе монотерапии препаратом летрозолола.

Примечание. Период сообщения включает период лечения или 30 дней после прекращения лечения.

Описание отдельных побочных реакций

Со стороны сердца

В условиях адъювантной лечения, кроме представленных в таблице 1 данных, сообщалось о таких побочных явлениях при приеме летрозолола и тамоксифена соответственно (при средней продолжительности лечения 60 месяцев плюс 30 дней): стенокардия, требует хирургического лечения (1,0% против 1,0%); сердечная недостаточность (1,1% против 0,6%); артериальная гипертензия (5,6% против 5,7%); нарушение мозгового кровообращения/транзиторная ишемическая атака (2,1% против 1,9%).

В условиях расширенного адъювантной лечения сообщалось о таких побочных явлениях при приеме летрозолола (медиана продолжительности лечения 5 лет) и плацебо (медиана продолжительности приема 3 года) соответственно: стенокардия, требует хирургического лечения (0,8% против 0,6%) ; впервые диагностирована стенокардия или ухудшение течения стенокардии (1,4% против 1,0%); инфаркт миокарда (1,0% против 0,7%); тромбоэмболических явлений * (0,9% против 0,3%); инсульт/транзиторная ишемическая атака * (1,5% против 0,8%).

Частота явлений, обозначенных *, статистически значимо отличалась в двух группах лечения.

Со стороны опорно-двигательного аппарата

Данные по безопасности для опорно-двигательного аппарата, полученные в условиях адъювантной лечения, представлены в таблице 1.

В условиях расширенного адъювантной лечения переломы костей или остеопороз наблюдались в статистически значимое большее количества пациенток группы лечения летрозолом (переломы костей - 10,4% и остеопороз - 12,2%), чем у пациенток группы плацебо (5,8% и 6,4% соответственно). Медиана продолжительности лечения составляла 5 лет для летрозолола по сравнению с 3 годами для плацебо.

Срок годности

4 года.

Не применять препарат после окончания срока годности, указанного на упаковке.

Условия хранения

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка

По 10 таблеток в блистере. По 3 блистера в пачке из картона.

Категория отпуска

По рецепту.

Производитель

АО «Фармак».

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности

Украина, 04080, г. Киев, ул. Кирилловская, 74.

Источник инструкции

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