

## **Состав**

*действующее вещество:* letrozole;

1 таблетка, покрытая оболочкой, содержит 2,5 мг летрозолола;

*вспомогательные вещества:* лактоза, крахмал кукурузный, гипромеллоза, целлюлоза микрокристаллическая, натрия крахмала (тип А), кремния диоксид коллоидный, магния стеарат;

*пленочная оболочка:* гипромеллоза, титана диоксид (Е 171), оксид железа желтый (Е 172), полиэтиленгликоль 400, тальк, вода очищенная.

## **Лекарственная форма**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

*Основные физико-химические свойства:* круглые двояковыпуклые, гладкие с обеих сторон таблетки желтого цвета, покрытые пленочной оболочкой.

## **Фармакотерапевтическая группа**

Средства, применяемые для гормональной терапии. Антагонисты гормонов и аналогичные средства. Ингибиторы ароматазы. Летрозол. Код АТХ L02B G04.

## **Фармакодинамика**

Летрозол - нестероидный ингибитор ароматазы (ингибитор биосинтеза эстрогенов), противоопухолевый препарат.

В случаях, когда рост опухолевой ткани зависит от наличия эстрогенов, устранение опосредованного ними стимулирующего воздействия является предпосылкой подавления роста опухоли. У женщин в постменопаузе эстрогены образуются преимущественно при участии фермента ароматазы, который превращает андрогены, которые синтезируются в надпочечниках (в первую очередь андростендион и тестостерон), в эстрон (Е1) и эстрадиол (Е2). Поэтому с помощью специфического ингибирования фермента ароматазы можно достичь подавления биосинтеза эстрогенов в периферических тканях и в опухолевой ткани.

Летрозол подавляет ароматазы путем конкурентного связывания с субъединицей этого фермента - гемом цитохрома Р450, что приводит к снижению биосинтеза эстрогенов во всех тканях.

У здоровых женщин в постменопаузе однократная доза летрозолола, которая составляет 0,1 мг, 0,5 мг и 2,5 мг, снижает уровень эстрогена и эстрадиола в сыворотке крови (по сравнению с исходным 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 летрозолола в дозе от 0,1 мг до 5 мг снижает уровень эстрадиола, эстрогена и эстрогена сульфата в плазме крови на 75-95% от исходного уровня. При применении препарата в дозе 0,5 мг и более во многих случаях концентрации эстрогена и эстрогена сульфата оказываются ниже предела чувствительности метода, используемого для определения гормонов. Это указывает на то, что с помощью данных доз препарата достигается более выраженное угнетение синтеза эстрогенов. Угнетение эстрогенов поддерживалась на протяжении лечения у всех пациенток.

Летрозолол - высокоспецифичный ингибитор активности ароматазы. Нарушение синтеза стероидных гормонов в надпочечниках не обнаружено. У пациенток в постменопаузе, которым проводилось лечение летрозололом в суточной дозе 0,1-5 мг, клинически значимых изменений концентраций в плазме крови кортизола, альдостерона, 11-деоксикортизола, 17-гидроксипрогестерона, АКТГ (АКТГ), а также активности ренина не было обнаружено. Проведение теста стимуляции АКТГ через 6 и 12 недель терапии летрозололом в суточной дозе 0,1 мг, 0,25 мг, 0,5 мг, 1 мг, 2,5 мг и 5 мг не выявило ни одного заметного уменьшения синтеза альдостерона или кортизола. Таким образом, нет необходимости назначать глюкокортикоиды и минералокортикоиды.

У здоровых женщин-добровольцев в постменопаузе после однократного применения летрозолола в дозах 0,1 мг, 0,5 мг и 2,5 мг изменений концентрации андрогенов (андростендиона и тестостерона) в плазме крови не обнаружено. У пациенток в постменопаузе, получавших летрозолол 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, являющихся предшественниками эстрогенов. У пациенток, получавших летрозолол, не было отмечено изменений концентрации лютеинизирующего гормона (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) в плазме крови, а также не было отмечено изменений функции щитовидной железы, оценивали по уровням тиреотропного гормона Т4 и Т3.

## **Фармакокинетика**

### *Всасывание*

Летрозол быстро и полностью всасывается из желудочно-кишечного тракта (средняя величина биодоступности составляет 99,9%). Пища незначительно снижает скорость абсорбции (среднее значение времени достижения максимальной концентрации летрозола в крови ( $t_{max}$ ) составляет 1 час при приеме препарата натощак и 2 часа - при приеме с пищей; среднее значение максимальной концентрации ( $C_{max}$ ) летрозола в крови составляет  $129 \pm 20$  нмоль/л при приеме натощак и  $98,7 \pm 18,6$  нмоль/л - при употреблении с пищей), однако степень всасывания летрозола (при оценке по площади под кривой «концентрация - время» (AUC)) не изменяется. Незначительные изменения скорости всасывания расцениваются как не имеющие клинического значения, поэтому летрозол можно принимать независимо от приема пищи.

### *Распределение*

Связывание летрозола с белками плазмы крови составляет приблизительно 60% (преимущественно с альбумином - 55%). Концентрация летрозола в эритроцитах - почти 80% от уровня в плазме крови. После применения 2,5 мг <sup>14</sup>C-меченого летрозола приблизительно 82% радиоактивности в плазме крови приходилось на долю неизмененного активного вещества. Поэтому системное воздействие метаболитов летрозола невелико. Летрозол быстро и широко распределяется в тканях. Объем распределения в период равновесного состояния достигает примерно  $1,87 \pm 0,47$  л/кг.

### *Метаболизм и выведение*

Летрозол в значительной степени подвергается метаболизму с образованием фармакологически неактивного карбинолового метаболита (основной путь элиминации). Метаболический клиренс летрозола ( $CL_m$ ) составляет 2,1 л/час, что меньше величины печеночного кровотока (около 90 л/час). Было обнаружено, что изоферменты CYP3A4 и CYP2A6 цитохрома P450 превращающие летрозол на его метаболит. Образование небольшого количества других, пока не идентифицированных метаболитов, а также выведение неизмененного препарата с мочой и калом играют лишь незначительную роль в общей элиминации летрозола. В течение 2 недель после введения здоровым добровольцам в постменопаузе 2,5 мг <sup>14</sup>C-меченого летрозола в моче было обнаружено  $88,2 \pm 7,6\%$  радиоактивности, в кале -  $3,8 \pm 0,9\%$ . По крайней мере 75% радиоактивности, обнаруживается в моче за период до 216 часов ( $84,7 \pm 7,8\%$  от величины дозы летрозола), приходилось на глюкуроновые конъюгаты карбинолового метаболита, около 9% - на два других неидентифицированных

метаболита и 6% - на неизмененный летрозол.

Воображаемый конечный период полувыведения ( $t_{1/2}$ ) из плазмы крови составляет примерно 2-4 суток. После ежедневного приема 2,5 мг равновесная концентрация летрозола достигается в течение 2-6 недель, при этом она примерно в 7 раз выше, чем после однократного приема той же дозы. В то же время значение равновесной концентрации в 1,5-2 раза превышает то значение равновесной концентрации, которое можно было бы предсказать на основе расчетов, исходя из величин, зарегистрированных после приема однократной дозы препарата. Это указывает на то, что при ежедневном применении летрозола в дозе 2,5 мг его фармакокинетика имеет несколько нелинейный характер. Поскольку равновесная концентрация летрозола поддерживается при применении препарата в течение длительного времени, можно сделать вывод о том, что накопление летрозола не происходит.

### *Линейность/нелинейность*

Фармакокинетика летрозола была пропорциональной дозе после приема однократной пероральной дозы до 10 мг (диапазон доз от 0,01 до 30 мг), а также после применения ежедневных доз до 1,0 мг (диапазон доз от 0,1 до 5 мг). После приема однократной пероральной дозы 30 мг наблюдалось незначительное, но более чем пропорциональное дозе увеличение показателя AUC. При применении ежедневных доз 2,5 мг и 5 мг значение AUC увеличилось примерно в 3,8 и 12 раз вместо 2,5 и 5 раз соответственно по сравнению с дозой 1,0 мг / сут. Таким образом, рекомендуемая доза 2,5 мг / сут может быть предельной дозой, при которой непропорциональность становится видимой, тогда как при применении дозы 5 мг / сут непропорциональность становится более выраженной.

Непропорциональность дозы, вероятно, является результатом насыщения процессов метаболического вывода. Равновесные концентрации достигались через 1-2 месяца при применении всех исследуемых режимов дозирования (0,1-5,0 мг ежедневно).

### *Фармакокинетика у отдельных групп пациентов*

Фармакокинетика летрозола не зависит от возраста.

В исследовании, которое проводилось с участием 19 добровольцев с различным состоянием функции почек (24-часовой клиренс креатинина варьировал от 9 до 116 мл / мин), отмечалось, что фармакокинетика летрозола не менялась после приема однократной дозы 2,5 мг. Кроме того, в вышеупомянутом исследовании

оценивали влияние нарушения функции почек на летрозол, анализ ковариантив был выполнен на основе данных двух базовых исследований (исследование AR / BC2 и AR / BC3). Рассчитан клиренс креатинина (диапазон в исследовании AR / BC2: 19-187 мл / мин; в исследовании AR / BC3: 10-180 мл / мин) не продемонстрировал статистически значимой связи с минимальным уровнем летрозола в плазме крови в равновесном состоянии (C<sub>min</sub>). К тому же, данные исследований AR / BC2 и AR / BC3 лечения второй линии метастатического рака молочной железы продемонстрировали отсутствие негативного влияния летрозола на КК или нарушения функции почек.

Таким образом, коррекция дозы пациентам с нарушениями функции почек (клиренс креатинина  $\geq 10$  мл / мин) не требуется. Информация о пациентах с тяжелыми нарушениями функции почек (клиренс креатинина  $<10$  мл / мин) ограничено.

В подобном исследовании, проведенном у добровольцев с различным состоянием функции печени, было установлено, что у лиц с умеренно выраженными нарушениями функции печени (класс В по шкале Чайлд-Пью) средние величины AUC были на 37% выше, чем у здоровых добровольцев, но оставались в пределах того диапазона значений, которые наблюдались у лиц без нарушений функции печени. При исследовании фармакокинетики однократной дозы у 8 больных с циррозом печени и тяжелыми нарушениями ее функции (класс С по шкале Чайлд-Пью) было отмечено увеличение AUC на 95% и t<sub>1/2</sub> на 187% соответственно по сравнению с показателями у здоровых добровольцев. Таким образом, у пациенток с раком молочной железы и тяжелыми нарушениями функции печени ожидаются более высокие уровни летрозола, чем у пациенток без тяжелой дисфункции печени. Итак, препарат Летрозол КРКА следует с осторожностью применять пациенткам с тяжелыми нарушениями функции печени, учитывая соотношение польза / риск для каждой отдельной пациентки.

## **Показания**

- Адъювантная терапия гормонположительного инвазивного рака молочной железы на ранних стадиях у женщин в постменопаузальный период.
- Расширенная адъювантная терапии инвазивного рака молочной железы на ранних стадиях у женщин в постменопаузальный период, которым была проведена стандартная адъювантная терапия тамоксифеном в течение 5 лет.
- Терапия первой линии гормонзависимого распространенного рака молочной железы у женщин в постменопаузе.
- Лечение распространенных форм рака молочной железы у женщин в постменопаузе (естественной или вызванной искусственно) после рецидива

или прогрессирования заболевания, получавших предшествующую терапию антиэстрогенов.

- Неoadъювантная терапия у женщин в постменопаузе с гормонположительным, HER-2-негативным раком молочной железы, которым не подходит химиотерапия и не показано неотложное хирургическое вмешательство.

Эффективность препарата для пациенток с гормонотрицательным раком молочной железы не доказана.

## **Противопоказания**

1. Повышенная чувствительность к активному веществу или к любому другому компоненту препарата.
2. Эндокринный статус, характерный для передменопаузного периода.
3. Беременность, период кормления грудью.
4. Противопоказано женщинам репродуктивного возраста.

## **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий**

Метаболизм летрозолола частично происходит при участии CYP2A6 и CYP3A4. Таким образом, на системный вывод летрозолола могут влиять лекарственные средства, влияющие 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, наблюдаемых в плазме крови в период равновесного состояния при типичных клинических условиях.

На сегодня клинический опыт применения летрозолола в комбинации с эстрогенами или другими противораковыми препаратами, кроме тамоксифена, отсутствует. Тамоксифен, другие антиэстрогеновые 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, то антагонистами эстрогенов или эстрогенами.

*Лекарственные средства, которые могут повышать концентрацию*

### *летрозол в сыворотке крови*

Ингибиторы активности CYP3A4 и CYP2A6 могут снижать метаболизм летрозол и, таким образом, повышать концентрацию летрозол в плазме крови.

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

### *Лекарственные средства, которые могут снизить концентрацию летрозол в сыворотке крови*

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

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

### *Лекарственные средства, системная концентрация которых в плазме крови может изменяться под воздействием летрозол*

In vitro летрозол подавляет изоферменты цитохрома P450 - CYP2A6 и умеренно - CYP2C19, но клиническое значение этого явления неизвестно. Однако следует соблюдать осторожность при одновременном применении летрозол и лекарственных средств, вывод которых зависит преимущественно от CYP2C19 и имеющих узкий терапевтический диапазон (таких как фенитоин, Клопидрогель).

Субстрат с узким терапевтическим диапазоном для CYP2A6 неизвестен.

Исследование клинической 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 летрозол) показали, что совместное применение летрозола 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**

### *Нарушение функции почек*

Нет данных по применению препарата Летрозол КРКА для лечения пациенток с клиренсом креатинина <10 мл/мин. Перед назначением препарата таким пациенткам следует учесть соотношение потенциального риска и ожидаемого эффекта лечения.

### *Холестерин*

Следует рассмотреть проведение мониторинга холестерина в сыворотке крови. В процессе исследования с применением адъювантной терапии сообщалось о гиперхолестеринемией в 52,3% пациенток, получавших летрозол, и у 28,6% пациенток, получавших тамоксифен. По критериям оценки степени тяжести побочных реакций (СТС) сообщалось о гиперхолестеринемией 3-4 степени у 0,4% пациенток в группе летрозола и в 0,1% пациенток в группе тамоксифена. Кроме того, в адъювантной терапии увеличение  $\geq 1,5 \times$  ВГН (верхняя граница нормы) общего холестерина (обычно не натошак) наблюдалось у пациенток, получавших препарат в качестве монотерапии и имели начальный уровень общего холестерина в сыворотке крови в пределах нормы (т.е.  $\leq 1,5 \times$  ВМН), в 151/1843 (8,2%) в группе летрозола против 57/1840 (3,2%) в группе тамоксифена. Применение гиполипидемических препаратов было необходимо 25% пациенток, получавших летрозол, и 16% пациенток, получавших тамоксифен.

### *Нарушение функции печени*



У пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (класс С по шкале Чайлд-Пью) системная экспозиция и  $t_{1/2}$  летрозолол примерно вдвое длиннее, чем у здорового человека. Такие больные нуждаются в более внимательном наблюдении.

### *Влияние на кости*

Поскольку Летрозол КРКА является мощным препаратом, снижает концентрацию эстрогенов, при адъювантной и расширенной адъювантной терапии препаратом Летрозол КРКА у женщин с остеопорозом и/или переломами в анамнезе или тех, кто имеет повышенный риск развития остеопороза, необходимо оценить минеральную плотность костной ткани до начала лечения, во время лечения и после завершения лечения летрозолом. В условиях адъювантной лечения также следует рассматривать возможность применения схемы последовательной терапии (летрозол в течение 2 лет с последующим переходом на прием тамоксифена в течение 3 лет) в зависимости от профиля безопасности для пациентки.

### *Менопаузный статус*

У пациенток с неясным менопаузным статусом необходимо до начала лечения Летрозол КРКА определить уровень ЛГ, ФСГ и/или эстрадиола. Принимать препарат Летрозол КРКА должны только женщины с постменопаузальным эндокринным статусом.

### *Тендинит и разрыв сухожилия*

Возможны (редко) тендинит и разрыв сухожилия. Необходимо тщательное обследование пациенток и принятия соответствующих мер (например, иммобилизация) по пораженного сухожилия (см. раздел «Побочные реакции»).

### *Нарушение лабораторных показателей*

Дозозависимого влияния летрозолола на любые гематологические или биохимические показатели не наблюдалось. Умеренное уменьшение количества лимфоцитов неопределенного клинического значения наблюдались в некоторых пациенток, получавших летрозол в дозе 2,5 мг. Такое снижение количества

лимфоцитов мало преходящий характер примерно у половины пациенток, подвергшихся воздействию. В двух пациенток, получавших летрозол, развилась тромбоцитопения взаимосвязь с исследуемым препаратом был выяснен. Выход пациенток по исследованию за изменения лабораторных показателей, независимо от того, были ли они связаны с применением препарата, был жидким.

### *Другие предостережения*

Следует избегать одновременного применения Летрозол КРКА и тамоксифена, других антагонистов эстрогенов или эстрогенсодержащих лекарственных средств, поскольку эти вещества могут нивелировать фармакологическое действие летрозола.

Поскольку препарат содержит лактозу, его не рекомендуется применять пациенткам с такими редкими наследственными проблемами, как непереносимость галактозы, тяжелая лактазная недостаточность или мальабсорбция глюкозы-галактозы.

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

Влияние Летрозол КРКА на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами незначительно. Поскольку при лечении препаратом у больных наблюдались общая слабость и головокружение, в отдельных случаях - сонливость, рекомендуется быть осторожными во время управления автотранспортом или работы с механизмами.

### **Применение в период беременности или кормления грудью**

#### *Женщины в перименопаузном состоянии или женщины репродуктивного возраста*

Препарат Летрозол КРКА следует применять только женщинам с четко установленным постменопаузальным статусом. Существуют постмаркетинговые сообщения о спонтанных абортах или врожденные аномалии у новорожденных, матери которых принимали этот препарат. Учитывая сообщения о восстановлении функции яичников у женщин на фоне применения препарата Летрозол КРКА, несмотря на четкий постменопаузальный статус в начале терапии, врач при необходимости должен обсудить с пациенткой применения противозачаточных средств.

## *Беременность*

На основе опыта применения препарата людям, включая отдельные случаи врожденных пороков (сращение губ, внешние половые органы промежуточного типа), известно, что летрозол может вызвать врожденные пороки развития в случае его применения во время беременности. Результаты исследований на животных показали наличие репродуктивной токсичности. Препарат Летрозол КРКА противопоказан в период беременности.

## *Период кормления грудью*

Неизвестно, выводится летрозол и его метаболиты в грудное молоко. Риск для новорожденного и младенца исключить нельзя.

Препарат Летрозол КРКА противопоказан во время кормления грудью.

## *Фертильность*

Фармакологическим действием летрозола является снижение выработки эстрогенов путем ингибирования ароматазы. У женщин в пременопаузе ингибирования синтеза эстрогенов приводит к соответствующему повышению уровня гонадотропинов (ЛГ, ФСГ). Повышение уровня ФСГ, со своей стороны, стимулирует рост фолликулов, может индуцировать овуляцию.

## **Способ применения и дозы**

Взрослые пациентки, в т.ч. пациентки пожилого возраста. Рекомендуемая доза летрозола КРКА составляет 2,5 мг 1 раз в сутки. В адъювантной и расширенной адъювантной терапии лечения Летрозол КРКА должно продолжаться в течение 5 лет или пока не наступит рецидив заболевания.

У больных с метастазами терапию препаратом Летрозол КРКА следует продолжать до тех пор, пока признаки прогрессирования заболевания не станут очевидными. В условиях адъювантного лечения также следует рассматривать возможность применения схемы последовательной терапии (летрозол в течение 2 лет с последующим переходом на прием тамоксифена в течение 3 лет).

В условиях неадъювантного лечения терапию препаратом Летрозол КРКА следует продолжать в течение 4-8 месяцев, чтобы достичь оптимального

уменьшения опухоли. Если ответа на лечение недостаточно, следует прекратить терапию препаратом Летрозол КРКА и назначить плановое хирургическое вмешательство и/или обсудить с пациенткой варианты дальнейшего лечения.

Для пациенток пожилого возраста коррекция дозы препарата не требуется.

*Дети.* Для лечения детей препарат не применяют. Безопасность и эффективность применения препарата Летрозол КРКА детям не установлены. Имеющиеся данные ограничены, поэтому невозможно разработать рекомендации по дозировке.

*Пациентки с нарушениями функции печени и/или почек.* Для пациенток с поражением печени легкой и средней степени (классы А и В по шкале Чайлд-Пью) или почек (клиренс креатинина<sup>3</sup> 10 мл/мин) коррекция дозы препарата не требуется. Имеющиеся данные по пациенток с почечной недостаточностью с клиренсом креатинина <10 мл/мин или тяжелыми нарушениями функции печени недостаточны. Пациентки с тяжелыми нарушениями функции печени (класс С по Чайлд-Пью) требуют тщательного наблюдения.

### *Способ применения*

Препарат Летрозол КРКА принимают перорально, независимо от приема пищи, поскольку пища не влияет на степень абсорбции.

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

### **Дети**

Препарат не применяют детям, поскольку эффективность и безопасность применения препарата этой категории пациентов не изучались в рамках клинических исследований.

### **Передозировка**

Сообщалось о единичных случаях передозировки летрозола.

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

## **Побочные реакции**

Частоту нежелательных реакций летрозола определяли преимущественно на основе данных, полученных в процессе клинических исследований.

Почти в 1/3 пациенток, лечившихся летрозолом при метастатических и неoadъютивных состояниях, и почти у 80% пациенток как при адъювантной терапии, так и при расширенной адъювантной терапии наблюдались побочные реакции. Большинство побочных реакций наблюдалась в течение первых нескольких недель лечения.

Чаще всего в отчетах о клинических исследованиях упоминались побочные реакции в виде приливов, гиперхолестеринемии, артралгии, тошноты, усиленного потоотделения и утомляемости.

К важным нежелательных реакций, которые могут развиваться на фоне лечения препаратом Летрозол КРКА, 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. Частота этих нежелательных реакций указана в таблице 1.

Частота побочных реакций основном базируется на данных, полученных из клинических испытаний.

Побочные явления, указанные в таблице 1, наблюдались во время клинических испытаний и постмаркетингового применения летрозола.

Побочные реакции указано по частоте возникновения, первыми указываются наиболее распространенные. При оценке частоты встречаемости различных побочных реакций использовались следующие градации: очень часто -  $\geq 10\%$ ; часто - от  $\geq 1\%$  до  $<10\%$ ; нечасто - от  $\geq 0,1\%$  до  $<1\%$ ; редко - от  $\geq 0,01\%$  до  $<0,1\%$ ; очень редко -  $<0,01\%$ ; частота неизвестна (невозможно оценить, исходя из имеющихся данных).

Таблица 1

Частота	Побочные реакции
Инфекции и инвазии	
Нечасто	Инфекции мочевыделительной системы
Доброкачественные, злокачественные и невыясненные новообразования, включая кисты и полипы	
Нечасто	Боль в опухолевых очагах (1)
Со стороны крови и лимфатической системы	
Нечасто	Лейкопения
Со стороны иммунной системы	
Частота неизвестна	Анафилактические реакции
Метаболические нарушения	
Очень часто	Гиперхолестеринемия
Часто	Снижение аппетита, повышение аппетита
Психические нарушения	
Часто	Головная боль, головокружение
Нечасто	Сонливость, бессонница, ухудшение памяти, дизестезия (включая парестезии, гипестезия), нарушение вкусовых ощущений, инсульт, запястный туннельный синдром
Со стороны органов зрения	

Нечасто	Катаракта, раздражение глаза, помутнение зрения
Со стороны сердца	
Часто	Усиленное сердцебиение (1)
Нечасто	Тахикардия, случаи ишемии миокарда (включая возникновение или ухудшение течения стенокардии, стенокардии, что требует хирургического вмешательства, инфаркт миокарда и ишемию миокарда)
Сосудистые нарушения	
Очень часто	Приливы
Часто	Артериальная гипертензия
Нечасто	Тромбофлебит (включая тромбофлебит поверхностных и глубоких вен)
Редко	Легочная эмболия, артериальный тромбоз, цереброваскулярный инфаркт
Со стороны дыхательной системы, торакальные и медиастинальные нарушения	
Нечасто	Одышка, кашель

Со стороны желудочно-кишечного тракта	
Часто	Тошнота, рвота, диспепсия (1), запор, диарея, боль в животе
Нечасто	Стоматит (1), 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	Алоpecia, сыпь (включая эритематозные, макулопапулезная, псориатические 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	Боль в мышцах, боль в костях (1), остеопороз, переломы костей, артрит
Нечасто	Тендинит
Редко	Разрыв сухожилия
Частота неизвестна	Синдром «клатания пальца»
Со стороны мочевыделительной системы и почек	
Нечасто	Повышенная частота мочеиспускания
Со стороны репродуктивной системы и молочных желез	
Часто	Вагинальное кровотечение
Нечасто	Вагинальные выделения или сухость, боль в молочных железах
Общие нарушения и реакции в месте введения	
Дуже часто	Утомляемость (включая астению, недомогание)
Часто	Периферический отек, боль в груди
Нечасто	Повышение температуры, сухость слизистых оболочек, жажда, генерализованный отяк <sup>c</sup>
Исследования	
Часто	Увеличение массы тела

Нечасто	Уменьшение массы тела
---------	--------------------------

(1) Только при лечении метастатического поражения.

Частота некоторых побочных эффектов значительно отличалась в условиях адъювантной лечения.

Таблица 2

Адъювантной терапии летрозолом по сравнению с монотерапией тамоксифеном: нежелательные явления, частота которых значимо отличалась

Нежелательные побочные реакции	Летрозол, частота явлений		Тамоксифен, частота явлений	
	N=2448		N=2447	
	Во время лечения (медиана 5 лет)	В любое время после рандомизации (медиана 8 лет)	Во время лечения (медиана 5 лет)	В любое время после рандомизации (медиана 8 лет)
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. Во время лечения - включает 30 дней после последней дозы. В любое время - включая период последующего наблюдения после окончания или отмены исследуемого лечения.

Разницу определяли по соотношению рисков и 95% доверительными интервалами.

Таблица 3

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

Побочные реакции	Монотерапия летрозолом	Летрозол – >тамоксифен	Тамоксифен – >Летрозол
	N=1535	N=1527	N=1541
	5 років	2 роки –>3 роки	2 роки –>3 роки
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 %*
Горячие приливы	37,6%	41,7 %**	43,9 %**
Вагинальное кровотечение	6,3%	9,6 %**	12,7 %**

\* Значимое меньше, чем в группе монотерапии летрозолом.

\*\* Значимое больше, чем в группе монотерапии летрозолом.

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

### Описание отдельных побочных реакций

#### *Нежелательные реакции со стороны сердца*

В условиях адъювантной лечения, кроме представленных в таблице 2 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.

### Нежелательные реакции со стороны опорно-двигательного аппарата

Данные по безопасности для опорно-двигательного аппарата, полученные в условиях адъювантной лечения, представлены в таблице 2.

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 летрозола по сравнению с 3 годами для плацебо.

### Отчет о подозреваемых побочных реакциях

Отчет о подозреваемых побочные реакции после регистрации лекарственного средства имеет большое значение. Это позволяет проводить непрерывное наблюдение соотношение между пользой и рисками, связанными с применением лекарственного средства. Специалисты в области здравоохранения должны подавать информацию о любых подозреваемые побочные реакции с помощью национальной системы отчетности.

### **Срок годности**

3 года.

### **Условия хранения**

Хранить при температуре не выше 25 ° С в оригинальной упаковке для защиты от воздействия влаги.

Хранить в недоступном для детей месте.

### **Упаковка**

По 10 таблеток в блистере, по 9 блистеров в картонной коробке.

### **Категория отпуска**

По рецепту.

### **Производитель**

КРКА, д.д., Ново место/KRKA, d.d., Novo mesto.

ТАД Фарма ГмбХ/TAD Pharma GmbH.

### **Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности**

Шмарьешка цеста 6, 8501 Ново место, Словения/Smarjeska cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia.

Хайнц-Лохманн-Штрассе 5, 27472 Куксхавен, Германия/Heinz-Lohmann-Strasse 5, 27472 Cuxhaven, Germany.

### **Источник инструкции**

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