

Состав

действующее вещество: летрозол;

1 таблетка содержит летрозола 2,5 мг;

вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, крахмал кукурузный, магния стеарат, лактоза, кремния диоксид коллоидный, натрия крахмала (тип А), железа оксид желтый (Е 172), полиэтиленгликоль, титана диоксид (Е 171), тальк, индиго (Е 132), спирт поливиниловый, тартразин (Е 102).

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Основные физико-химические свойства: темно-желтые круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой с тиснением «93» с одной стороны и «В1» - с другой.

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 летрозола, которая составляет 0,1 мг, 0,5 мг и 2,5 мг, снижает уровень эстрона 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 летрозола в дозе от 0,1 мг до 5 мг снижает уровень эстрадиола, эстрона и эстрона сульфата в плазме крови на 75-95% от исходного уровня. При применении препарата в дозе 0,5 мг и более во многих случаях концентрации эстрона и эстрона сульфата оказываются ниже предела чувствительности метода, используемого для определения гормонов. Это указывает на то, что с помощью этих доз препарата достигается более выраженное угнетение синтеза эстрогенов. У всех пациенток в течение периода лечения сохранялась угнетение эстрогенов.

Летрозол - высокоспецифичный ингибитор активности ароматазы. Нарушение синтеза стероидных гормонов в надпочечниках не обнаружено. У пациенток в постменопаузе, которым проводилось лечение 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 обнаружено. Проведение теста стимуляции 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 однократного применения летрозола в дозе 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 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, являющихся предшественниками эстрогенов. У пациенток, получавших летрозол, не было отмечено изменений концентраций лютеинизирующего и фолликуло гормонов в плазме крови, а также не было отмечено изменений функций щитовидной железы, которую оценивали по уровням тиреотропного гормона, Т4 и Т3.

Фармакокинетика

Всасывания. 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 летрозола натощак и 2 часа - при приеме с пищей; среднее значение максимальной концентрации летрозола в крови (C_{max}) составляет 129 ± 20 нмоль/л при приеме натощак и $98,7 \pm 18,6$ нмоль/л - при приеме с пищей), однако степень всасывания летрозола (при оценке по площади под кривой «концентрация - время») не меняется. 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 ^{14}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 соединения - основной путь элиминации. Метаболический клиренс летрозола составляет 2,1 л/ч, что меньше величины печеночного кровотока (около 90 л/ч). Было выявлено, что превращение летрозола в его метаболит осуществляется под влиянием изоферментов CYP3A4 и CYP2A6 цитохрома P450. 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 ^{14}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 ($84,7 \pm 7,8\%$ дозы летрозола), приходилось на глюкуронидные конъюгаты карбинолового метаболита, около 9% - на два другие не идентифицированы метаболиты и 6% - на неизмененный летрозол.

Воображаемый конечный период полувыведения из плазмы 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 летрозолола в дозе 2,5 мг его фармакокинетика имеет несколько нелинейный характер. Поскольку равновесная концентрация летрозолола поддерживается во время лечения в течение длительного времени, можно сделать вывод о том, что накопление летрозолола не происходит.

Линейность/нелинейность. Фармакокинетика летрозолола была пропорциональна дозе после приема однократной пероральной дозы до 10 мг (диапазон доз от 0,01 до 30 мг), а также после 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 пропорционально дозе увеличение показателя AUC. При применении ежедневных доз 2,5 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. В исследовании, которое проводили с участием 19 добровольцев с различным состоянием функции почек (24-часовой клиренс креатинина варьировал от 9 до 116 мл/мин), отмечалось, что фармакокинетика летрозолола не менялась после однократной дозы 2,5 мг. Кроме того, в вышеупомянутом исследовании оценивали влияние нарушения функции почек на летрозолол, анализ ковариант 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 минимальными уровнями летрозолола в плазме крови в равновесном состоянии (C_{min}). Более того, данные исследований AR/BC2 и AR/BC3 лечения второй линии метастатического рака молочной железы продемонстрировали отсутствие негативного влияния летрозолола на КК или ухудшения функции почек.

Таким образом, коррекция дозы пациентам с нарушением функции почек (клиренс креатинина ≥ 10 мл/мин) не требуется. Информация о пациентах с тяжелым нарушением функции почек (клиренс креатинина < 10 мл/мин) ограничено.

В подобном исследовании, проведенном с участием лиц с различным состоянием функции печени, было установлено, что у пациентов с умеренно выраженным нарушением функции печени (класс В по шкале Чайлд-Пью) средние величины площади под кривой «концентрация - время» (AUC) были на 37% выше, чем у здоровых добровольцев, но оставались в пределах того диапазона значений, которые наблюдались у пациентов 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 $t_{1/2}$ на 187% соответственно по сравнению с показателями у здоровых добровольцев. Таким образом, у пациенток с раком молочной железы и тяжелым нарушением функции печени ожидаются более высокие уровни летрозолола, чем у пациенток без тяжелой дисфункции печени. Итак, летрозолол следует с осторожностью применять пациенткам с тяжелым нарушением функции печени, взвешивая соотношение польза/риск для каждой отдельной пациентки. В связи с тем, что у пациентов, получавших суточные дозы от 5 мг до 10 мг/сут, не наблюдалось увеличения показателей токсичности, коррекция дозы в направлении ее снижения не обоснована, хотя таким пациентам нужно находиться под тщательным наблюдением. Кроме того, не было отмечено какого-либо влияния нарушений функции почек (расчетные значения клиренса креатинина составляли 20-50 мл/мин) или нарушений функции печени на концентрацию летрозолола в плазме крови у 359 пациенток с распространенными формами рака молочной железы. Фармакокинетика летрозолола не зависит от возраста.

Показания

- Адъювантная терапия гормонположительного инвазивного рака молочной железы на ранних стадиях у женщин в постменопаузальный период.
- Расширенная адъювантная терапия 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 гормононегативным раком молочной железы не доказана.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к активному веществу или к любому другому компоненту препарата.
- Эндокринный статус, характерный для предменопаузального периода.
- Период беременности и кормления грудью.
- Женщины 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, 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.

В настоящее время клинический опыт применения летрозолола в комбинации с эстрогенами или другими противораковыми препаратами, кроме тамоксифена, отсутствует. Тамоксифен, другие антиэстрогеновые препараты или эстроген-содержащие препараты 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 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

летрозола. Поэтому пациенткам, которым показаны мощные ингибиторы СYP3A4 и СYP2A6, рекомендуется проявлять осторожность при их применении.

Лекарственные средства, которые могут снижать концентрации летрозола в сыворотке крови

Индукторы активности СYP3A4 могут повышать метаболизм летрозола и, таким образом, снижать концентрацию летрозола в плазме крови. Одновременное применение лекарственных средств, которые стимулируют СYP3A4 (например фенитоин, рифампицин, карбамазепин, фенобарбитал и зверобой продырявленный), может снижать экспозицию летрозола. Поэтому пациенткам, которым показаны мощные индукторы СYP3A4, рекомендуется проявлять осторожность при их применении. Индукторы СYP2A6 неизвестны.

Одновременное применение летрозола (2,5 мг) и тамоксифена 20 мг 1 раз в сутки приводило к снижению уровня летрозола в плазме крови в среднем на 38%. Сообщалось, что терапевтический эффект лечения летрозолом, как и частота возникновения нежелательных реакций, не увеличивались, если летрозол применяли сразу после тамоксифена. Механизм этого взаимодействия неизвестно.

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

In vitro летрозол подавляет изоферменты цитохрома P450 - СYP2A6 и умеренно 2C19, но клиническое значение этого явления неизвестно. Однако следует соблюдать осторожность при одновременном применении летрозола и лекарственных средств, вывод которых в основном зависит от СYP2C19 и имеющих узкий терапевтический диапазон (таких как фенитоин, Клопидрогель). Субстрат с узким терапевтическим диапазоном для СYP2A6 неизвестен.

Исследование клинического взаимодействия с циметидином (известный неспецифический ингибитор СYP2C19 и СYP3A4) и варфарином (чувствительный субстрат для СYP2C9 с узким терапевтическим диапазоном, который часто применяют как сопутствующий препарат для целевой популяции летрозола) показали, что одновременное применение летрозола и этих лекарственных средств не вызывает клинически значимого лекарственного взаимодействия.

Не выявлено никаких доказательств других клинически значимых взаимодействий с другими лекарственными средствами, часто назначаются.

Особенности применения

Нарушение функции почек

Нет данных относительно применения летрозолола для лечения пациенток с клиренсом креатинина <10 мл/мин. Перед назначением препарата таким пациенткам следует учесть соотношение потенциального риска и ожидаемого эффекта лечения.

Нарушение функции печени

У пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (класс С по шкале Чайлд-Пью) системная экспозиция и период полувыведения летрозолола примерно вдвое длиннее, чем у здорового человека. Такие больные нуждаются в более внимательного наблюдения.

Влияние на кости

Поскольку летрозолол является мощным препаратом, снижает концентрацию эстрогенов, при адъювантной и расширенной адъювантной терапии летрозололом у женщин с остеопорозом и/или переломами в анамнезе или тех, кто имеет повышенный риск развития остеопороза, необходимо оценить минеральную плотность костной ткани в начале лечения, во время лечения и после завершения лечения летрозололом. В случае необходимости следует начать лечение остеопороза, при терапии летрозололом за пациентками нужно тщательно следить.

В условиях адъювантной терапии можно рассмотреть последовательную терапию (2 года применения летрозолола с последующим применением тамоксифена в течение 3 лет) в зависимости от профиля безопасности для пациентки (см. Разделы «Способ применения и дозы», «Побочные реакции»).

Менопаузальный статус

У пациенток с неясным менопаузальным статусом необходимо до начала лечения летрозололом определить уровни лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и/или эстрадиола. Принимать летрозолол должны только женщины с постменопаузальным эндокринным статусом.

Холестерин

Следует рассмотреть проведение мониторинга уровней холестерина в сыворотке крови. Сообщалось о гиперхолестеринемией у пациентов, получавших летрозол, и у пациентов, получавших тамоксифен. Кроме того, при применении летрозола сообщалось об увеличении общего холестерина (как правило, не натошак) у пациентов, получавших монотерапию и имели начальный уровень общего холестерина в сыворотке крови в пределах нормы. Некоторые из этих пациентов требовали применения гиполипидемических препаратов.

Нарушение лабораторных показателей

Дозозависимого влияния летрозола на любые гематологические или биохимические показатели не наблюдалось. Умеренное уменьшение количества лимфоцитов, неопределенного клинического значения наблюдались в некоторых пациентах, которые применяли летрозол в дозе 2,5 мг. Такое снижение количества лимфоцитов мало преходящий характер примерно у половины пациентов, подвергшихся воздействию. Сообщалось, что у двух пациентов, получавших летрозол, развилась тромбоцитопения взаимосвязь с летрозолом был невыясненным.

Тендинит и разрывы сухожилий

Могут возникнуть тендинит и разрыв сухожилия (редко). Пациентки нуждаются в тщательном медицинском наблюдении и соответствующие меры (например, иммобилизации) по пораженного сухожилия (см. Раздел «Побочные реакции»).

Другое

Следует избегать одновременного применения летрозола и тамоксифена, других антиэстрогенов или эстроген-содержащих препаратов, поскольку эти средства могут снижать фармакологическое действие летрозола (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Препарат содержит лактозу, поэтому пациентам с редкими наследственными формами непереносимости галактозы, тяжелой недостаточностью лактазы или синдромом глюкозо-галактозной мальабсорбции не следует применять препарат.

Препарат содержит тартразин (E 102), что может вызвать аллергических реакций.

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

Влияние летрозолола на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами незначительный. Поскольку при лечении препаратом у больных наблюдались общая слабость и головокружение, а также в отдельных случаях сонливость, рекомендуется осторожность при управлении автотранспортом или работы с механизмами.

Применение в период беременности или кормления грудью

Беременность

Учитывая опыт применения летрозолола людям и единичные случаи врожденных пороков (сращение малых половых губ, внешние половые органы промежуточного типа), летрозолол может вызвать врожденные пороки развития при применении в период беременности. Исследования на животных показали репродуктивной токсичности препарата.

Летрозолол противопоказан в период беременности.

Кормление грудью

Неизвестно, проникает летрозолол или его метаболиты в грудное молоко. Не следует исключать риск для новорожденных/грудных младенцев.

Таким образом летрозолол противопоказан в период кормления грудью.

Женщины в перименопаузальном периоде и женщины репродуктивного возраста

Летрозолол следует применять только женщинам с четко установленным постменопаузальным статусом. Сообщалось о спонтанные аборт или врожденные аномалии у новорожденных, матери которых принимали летрозолол. Учитывая сообщения о восстановлении функции яичников у женщин на фоне лечения летрозололом, несмотря на четкий постменопаузальный статус в начале терапии, врач при необходимости должен обсудить с пациенткой адекватные противозачаточные средства.

Фертильность

Фармакологическое действие летрозолола заключается в снижении выработки эстрогена путем угнетения ароматазы. У женщин в пременопаузальный период угнетения синтеза эстрогенов приводит к увеличению уровней гонадотропина (ЛГ, ФСГ). В свою очередь, повышенный уровень ФСГ стимулирует рост фолликулов и может индуцировать овуляцию.

Способ применения и дозы

Взрослые и пациенты пожилого возраста. Рекомендуемая доза летрозолола составляет 2,5 мг 1 раз в сутки. В адъювантной и расширенной адъювантной терапии лечения Летрозол-Тева должно продолжаться в течение 5 лет или пока не наступит рецидив заболевания. У больных с метастазами терапию летрозололом следует продолжать, пока признаки прогрессирования заболевания не станут очевидными.

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 условиях неoadъювантного лечения терапию летрозололом следует продолжать в течение 4-8 месяцев, чтобы достичь оптимального уменьшения опухоли. Если ответ на лечение недостаточен, следует прекратить терапию летрозололом 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 применять. Безопасность и эффективность применения летрозолола детям не установлены. Имеющиеся данные ограничены, поэтому невозможно разработать рекомендации относительно дозирования.

Пациентки с нарушением функции печени и/или почек. Для пациенток с поражением печени легкой и средней степени (класс А и В по шкале Чайлд-Пью) или почек (клиренс креатинина ≥ 10 мл/мин) коррекция дозы препарата не требуется. Имеющиеся данные о больных с почечной недостаточностью с клиренсом креатинина <10 мл/мин или тяжелым нарушением функции печени недостаточны. Пациенты с тяжелым нарушением функции печени (класс С по шкале Чайлд-Пью) требуют тщательного наблюдения.

Способ применения

Летрозол следует принимать внутрь 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 пропустить и принять следующую дозу согласно графику. Не следует принимать двойную дозу, поскольку при приеме суточной дозы, высшей рекомендованной 2,5 мг, наблюдалась системная экспозиция, выше пропорциональную.

Дети

Летрозол не применять в педиатрической практике, поскольку эффективность и безопасность применения препарата этой категории пациентов не изучали.

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 ходе клинических исследований.

Почти в $\frac{1}{3}$ пациенток, лечившихся летрозолом при метастатических и неoadьютивных состояниях, и почти у 80% пациентов как при адьювантной терапии, так и при расширенной адьювантной терапии наблюдались побочные реакции. Летрозол в целом хорошо переносится. Вообще побочные реакции имеют преимущественно слабый или умеренно выраженный характер, и в большинстве случаев связаны с дефицитом эстрогенов. Наиболее частые побочные реакции: приливы, гиперхолестеринемия, артралгия, тошнота, усиленное потоотделение и утомляемость. К важным нежелательных реакций, которые могут развиваться на фоне лечения летрозолом, относятся явления со стороны опорно-двигательного аппарата как остеопороз и/или переломы костей, 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. Категории частоты для этих нежелательных реакций описаны ниже.

Побочные явления указанные по частоте возникновения, первыми указываются наиболее распространенные. Для оценки частоты возникновения различных побочных реакций использовались следующие градации: очень часто - $\geq 10\%$, часто - от $\geq 1\%$ до $<10\%$, часто - от $\geq 0,1\%$ до $<1\%$, редко - от $\geq 0,01\%$ до $<0,1\%$, очень редко - $<0,01\%$; неизвестной частоты (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 вогнищах¹.

Со стороны крови и лимфатической системы. Нечасто лейкопения.

Со стороны иммунной системы. Неизвестной частоты: анафилактические реакции.

Со стороны метаболизма и питания. Очень часто гиперхолестеринемия. Часто анорексия, 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 слизистой оболочки глаза, помрачение зрения.

Со стороны сердца. Нечасто: ощущение сердцебиття¹, 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 тромбоз (в том числе тромбоз 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. Неизвестной частоты 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. Неизвестной частоты 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. Нечасто артрит, тендинит. Редко разрыв сухожилия. Неизвестной частоты: синдром «тикающих 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, анасарка.

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

¹ Только при лечении метастатического поражения.

О некоторых нежелательные реакции сообщали со значительно отличной частотой в условиях адъювантной лечения.

Таблица 1. адъювантной терапии летрозолом сравнению с монотерапией тамоксифеном: нежелательные явления, частота которых значительно отличалась

Нежелательные побочные реакции	Летрозол, частота явлений	Тамоксифен, частота явлений
Перелом костей	10,1 % (13,8 %)	7,1 % (10,5 %)
Остеопороз	5,1 % (5,1 %)	2,7 % (2,7 %)
Тромбоэмболические явления	2,1 % (2,9 %)	3,6 % (4,5 %)
Инфаркт миокарда	1,0 % (1,5 %)	0,5 % (1,0 %)
Гиперплазия эндометрия / рак эндометрия	0,2 % (0,4 %)	2,3 % (2,9 %)

Примечание. Средняя продолжительность лечения - 60 месяцев. Период сообщения включает в себя период лечения плюс 30 дней после прекращения лечения.

Проценты частот событий, приведенные в скобках, указывают на события в любое время после рандомизации, включая период лечения после завершения исследования. Медианное значение продолжительности последующего наблюдения составил 73 месяца.

Таблица 2. Последовательное лечения по сравнению с монотерапией летрозолом: нежелательные явления, частота которых значительно отличалась

	Монотерапия летрозолом	Летрозол – >тамоксифен	Тамоксифен – >летрозол
Переломы костей	9,9 %	7,6 %*	9,6 %
Пролиферативные расстройства со стороны эндометрия	0,7 %	3,4 %**	1,7 %**
Гиперхолестеринемия	52,5 %	44,2 %*	40,8 %*
Приливы	37,7 %	41,7 %**	43,9 %**
Вагинальное кровотечение	6,3 %	9,6 %**	12,7 %**
<p>* Значимое меньше, чем в группе монотерапии летрозолом.</p> <p>** Значимое больше, чем в группе монотерапии летрозолом.</p> <p>Примечание. Период сообщения включает период лечения или 30 дней после прекращения лечения.</p>			

Описание отдельных побочных реакций

Со стороны сердца

В условиях адъювантной лечения, кроме представленных в таблице 1 данных, сообщали о таких нежелательных явлениях при приеме летрозола 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 сообщали о таких нежелательных явлениях при приеме летрозола (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 летрозола по сравнению с 3 годами для плацебо.

Срок годности

3 года.

Условия хранения

Хранить в недоступном для детей месте. Препарат не требует специальных условий хранения.

Упаковка

По 10 таблеток в блистере, по 3 блистера в коробке.

Категория отпуска

По рецепту.

Производитель

1. Тева Фармацевтикал Индастриз Лтд.
2. АО Фармацевтический завод Тева.

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности

1. Ул. Эли Хурвиц 18 Инд. зона, Кфар-Саба, Израиль.
2. Участок 1, Н-4042 Дебрецен, ул. Паллаги 13, Венгрия.

Источник инструкции

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