

Состав

действующее вещество: letrozole;

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

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

покрытие: гипромеллоза (Е 464), тальк (Е 553b), макрогол 8000, титана диоксид (Е 171), железа оксид желтый (Е172)

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Основные физико-химические свойства: желтые, круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, с тиснением «L900» с одной стороны и «2,5» 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 P450, 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 эстрона и эстрадиола в сыворотке крови (по сравнению с исходным уровнем) на 75% 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 0,1 - 5 мг снижает уровень эстрадиола, эстрона и эстрона сульфата в плазме крови на 75-95% по сравнению с исходным уровнем. При применении препарата в дозе 0,5 мг и более во многих случаях концентрация эстрона и эстрона сульфата оказывается 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.

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 концентрации 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 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 летрозолола 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 0,1 -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 концентрации лютеинизирующего гормона (ЛГ) и фолликуло гормона (ФГ) в плазме крови, а также не было отмечено изменений функции щитовидной железы, которую оценивали по уровням тиреотропного гормона (ТТГ), тритодтиронину (Т3) и тироксина (Т4).

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 летрозолола в крови (t_{max}) составляет 1 час при приеме препарата летрозол натощак и 2 часа - при приеме с пищей; среднее значение максимальной концентрации летрозолола в крови (C_{max}) составляет $129 \pm 20,3$ нмоль/л при приеме натощак и $98,7 \pm 18,6$ нмоль/л - при приеме с пищей), однако степень всасывания летрозолола (при оценке по площади под кривой «концентрация - время» (AUC) не меняется. Незначительные изменения скорости всасывания расцениваются как не имеющие клинического значения, поэтому летрозол можно принимать независимо от приема пищи.

Распределение. Связывание летрозолола с белками плазмы крови составляет приблизительно 60% (преимущественно с альбумином - 55%). Концентрация летрозолола в эритроцитах почти 80% его уровня в плазме крови. После применения 2,5 мг ^{14}C -меченого летрозолола приблизительно 82% радиоактивности в плазме крови приходилось на долю неизмененного активного вещества. Поэтому системное воздействие метаболитов летрозолола 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 летрозолола (CL_m) составляет 2,1 л/ч, что меньше величины печеночного кровотока (около 90 л/ч). Было обнаружено, что изоферменты CYP3A4 и CYP2A6 цитохрома P450 превращают летрозол на его метаболит. Образование небольшого количества других, пока не идентифицированных метаболитов, а также выведение неизмененного препарата с мочой и калом играет лишь незначительную роль в общей элиминации летрозолола. В течение 2 недель после введения здоровым добровольцам в постменопаузе 2,5 мг ^{14}C -меченого летрозолола 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 летрозолола), приходилось на глюкуронидные конъюгаты карбинолового метаболита, около 9% - на два других неидентифицированных метаболита и 6% - на неизмененный летрозол.

Воображаемый конечный период полувыведения из плазмы ($t_{1/2}$) составляет примерно 2-4 суток. После ежедневного приема 2,5 мг равновесная концентрация летрозолола 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, то накопления летрозолола не происходит.

Линейность/нелинейность. Фармакокинетика летрозолола была пропорциональной 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 пропорциональное 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 при сравнении 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 проводилось 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 ухудшение функции почек.

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

тяжелыми нарушениями 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 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 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 тяжелыми нарушениями функции печени ожидаются более высокие уровни летрозолола, чем у пациенток без тяжелой дисфункции печени. Итак, препарат следует с осторожностью применять пациенткам с тяжелыми нарушениями функции печени, взвешивая соотношение польза/риск для каждой отдельной пациентки. В связи с тем, что у пациентов, получавших суточные дозы 5-10 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

- Адьювантной терапии гормонположительного инвазивного рака молочной железы на ранних стадиях у женщин в постменопаузальный период.
- Расширенная адьювантной терапии инвазивного рака молочной железы на ранних стадиях у женщин в постменопаузальный период, которым была проведена стандартная адьювантная 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 гормонпозитивном, HER-2-негативным раком молочной железы, которым не подходит химиотерапия и не показано неотложное хирургическое вмешательство.
- Эффективность препарата для пациенток с гормоннегативным раком молочной железы не доказана.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к активному веществу или к любому другому компоненту препарата.
- Эндокринный статус, характерный для предменопаузального периода.
- Беременность, период 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 концентрация летрозолола, что наблюдается в плазме крови в период равновесного состояния при типичных клинических условиях.

До сих пор клинический опыт применения препарата летрозол в комбинации с эстрогенами или другими противораковыми препаратами, кроме тамоксифена, отсутствует. Тамоксифен, другие антиэстрогеновые препараты или эстрогеновмисни 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 летрозолола в сыворотке крови

Ингибиторы активности CYP3A4 и CYP2A6 могут снижать метаболизм летрозолола и, таким образом, повышать концентрацию летрозолола в плазме крови. Одновременное применение лекарственных средств, которые сильно угнетают эти ферменты (мощные ингибиторы CYP3A4 включают, но не ограничиваются:

кетоназол, итраконазол, вориконазол, ритонавир, кларитромицин и телитромицин; CYP2A6 (например, метоксален)), может повышать экспозицию летрозолола. Поэтому пациенткам, которым показаны мощные ингибиторы CYP3A4 и CYP2A6, рекомендуется соблюдать осторожность при их применении.

Лекарственные средства, которые могут снижать концентрацию 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 продырявленный), может снижать экспозицию летрозолола. Поэтому пациенткам, которым показаны мощные индукторы CYP3A4, рекомендуется соблюдать осторожность при их применении. Индукторы CYP2A6 неизвестны.

Одновременное применение препарата летрозолол (2,5 мг) и тамоксифена 20 мг один 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 ЛетроВиста как и частота возникновения нежелательных реакций, не увеличивались, если препарат применяли сразу после применения тамоксифена. Механизм этого взаимодействия неизвестно.

Лекарственные средства, системные концентрации которых в сыворотке крови могут меняться при применении летрозолола

In vitro летрозолол подавляет изоферменты цитохрома P450 - CYP2A6 и умеренно CYP2C19,

но клиническое значение этого явления неизвестно. Однако следует соблюдать осторожность при одновременном применении летрозолола и лекарственных средств, вывод которых в основном зависит от CYP2C19 и имеющих узкий терапевтический диапазон (например, фенитоин, Клопидрогель). Субстрат с узким терапевтическим диапазоном для CYP2A6 неизвестен.

Исследование 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 препарата летрозолол и этих лекарственных средств не вызывает клинически значимой лекарственного взаимодействия.

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

Особенности применения

Нарушение функции почек

Нет данных по применению препарата летрозол 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 ходе исследования с применением адъювантной лечения сообщалось о гиперхолестеринемией в 52,3% пациентов, получавших летрозол и в 28,6% пациентов, 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 $\geq 1,5$ X верхней границы нормы (ВМН) общего холестерина (как правило, не натошак) наблюдалось в пациентов, получавших монотерапию и имели начальный уровень общего холестерина в сыворотке крови в пределах нормы (т.е. $\leq 1,5$ X ВМН) в 151/1843 (8,2%) в группе летрозола против 57/1840 (3,2%) в группе тамоксифена. Применение гиполипидемических препаратов было необходимо 25% пациентов, получавших летрозол, и 16% пациентов, получавших тамоксифен.

Нарушение функции печени

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

Влияние на кости

Поскольку ЛетроВиста является мощным препаратом, снижает концентрацию эстрогенов, при адъювантной и расширенной адъювантной терапии 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 пациентки.

Тендинит и разрыв сухожилия.

Может произойти (редко) тендинит и разрыв сухожилия. Необходимо тщательное обследование пациенток и применения соответствующих мер (например, иммобилизация) для пораженного сухожилия в случае необходимости (см. Раздел «Побочные реакции»).

Менопаузальный статус

У пациенток с неясным менопаузальным статусом необходимо до начала лечения ЛетроВиста определить уровень ЛГ, ФСГ и/или эстрадиола. Применять препарат летрозол должны только женщины с постменопаузальным эндокринным статусом.

Нарушение лабораторных показателей

Дозозависимого влияния препарата ЛетроВиста на любые гематологические или биохимические показатели не наблюдалось. Умеренное уменьшение количества лимфоцитов неопределенного клинического значения наблюдалось у некоторых пациентов, которые применяли препарат в дозе 2,5 мг. Такое снижение количества лимфоцитов мало преходящий характер примерно у половины пациенток, подвергшихся воздействию. В двух пациенток развилась тромбоцитопения, однако взаимосвязь с исследуемым препаратом был выяснен. Пациентки редко выходили из исследования из-за нарушения лабораторных показателей, связанные не связаны с применением препарата.

Другие предостережения

Следует избегать одновременного применения летрозол и тамоксифена, других антагонистов эстрогенов или эстрогеновмисних 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 ЛетроВиста 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 быть осторожными во время управления автотранспортом или работы с механизмами.

Применение в период беременности или кормления грудью

Женщины в перименопаузальном состоянии или женщины репродуктивного возраста

Препарат ЛетроВиста следует применять только женщинам с четко установленным постменопаузальным статусом. Существуют постмаркетинговые сообщения о спонтанные аборты или врожденные аномалии у новорожденных, матери которых принимали препарат летрозол.

Учитывая сообщения о восстановлении функции яичников у женщин на фоне лечения ЛетроВиста, несмотря на четкий постменопаузальный статус в начале терапии, врач при необходимости должен обсудить с пациенткой адекватные противозачаточные средства.

Беременность

Препарат ЛетроВиста может вызывать врожденные пороки развития в случае его применения во время беременности (сращение губ, внешние половые органы промежуточного типа). Результаты исследований на животных показали наличие репродуктивной токсичности. Поэтому препарат противопоказан в период беременности.

Период кормления грудью

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

Препарат ЛетроВиста противопоказан во время кормления грудью.

Фертильность

Фармакологическим действием летрозола является снижение выработки эстрогенов путем ингибирования ароматазы. У женщин в пременопаузе ингибирование синтеза эстрогенов приводит к соответствующему повышению

уровня гонадотропинов (ЛГ, ФСГ). Повышение уровня ФСГ в первую очередь стимулирует рост фолликулов, может индуцировать овуляцию.

Способ применения и дозы

Взрослые, в т.ч. пациенты пожилого возраста. Рекомендуемая доза ЛетроВиста составляет 2,5 мг 1 раз в сутки. В адъювантной и расширенной адъювантной терапии лечения должно продолжаться в течение 5 лет до тех пор пока не наступит рецидив заболевания. Больным с метастазами терапию препаратом ЛетроВиста следует продолжать до тех пор, пока признаки прогрессирования заболевания не станут очевидными. В условиях адъювантной терапии 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 ЛетроВиста следует продолжать в течение 4-8 месяцев, чтобы достичь оптимального уменьшения опухоли. Если ответ на лечение недостаточен, следует прекратить терапию препаратом летрозол 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 у детей не установлены. Имеющиеся данные ограничены, поэтому невозможно разработать рекомендации по дозировке.

Пациентки с нарушениями функции печени и/или почек. Для пациенток с поражениями печени легкой и средней степени (класс А и В по шкале Чайлд-Пью) или почек (клиренс креатинина \geq 10 мл/мин) коррекция дозы препарата не требуется. Имеющиеся данные по пациенткам с почечной недостаточностью с клиренсом креатинина $<$ 10 мл/мин или тяжелыми нарушениями функции печени недостаточны. Пациенты с тяжелыми нарушениями функции печени (класс С по классификации Чайлд-Пью) требуют тщательного наблюдения.

Способ применения

Препарат ЛетроВиста 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 пропорциональной.

Дети

Препарат не применяют детям, поскольку эффективность и безопасность его применения для этой категории пациентов не изучались в рамках клинических исследований. Имеющиеся данные ограничены, поэтому невозможно разработать рекомендации относительно дозирования.

Передозировка

Сообщалось о единичных случаях передозировки препарата.

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

Побочные реакции

Общий обзор профиля безопасности

Частоту нежелательных реакций для препарата ЛетроВиста определяли преимущественно на основе данных, полученных в ходе клинических исследований.

Препарат 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 адъювантной терапии тамоксифеном. Почти в 1/3 пациенток, лечившихся препаратом летрозол при метастатических и неoadъювантных состояниях, примерно у 75% пациенток при адъювантной назначении (обе группы принимали и препарат летрозол и тамоксифен, медиана лечебного периода составляла 60 месяцев) и почти в 80 % пациенток при расширенной адъювантной терапии (и летрозола, и плацебо, медиана лечебного периода составляла 60 месяцев) наблюдались побочные реакции. Вообще побочные реакции, которые наблюдались, были преимущественно слабым или умеренно выраженным характером 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

нежелательных реакций, которые могут развиваться на фоне лечения препаратом ЛетроВиста, 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. Категории частоты для этих нежелательных реакций описаны в таблице 1.

Побочные явления указанные по частоте возникновения, первыми указываются наиболее распространенные. Для оценки частоты возникновения различных побочных реакций использовались следующие градации: очень часто (³ 10%); часто (от ³ 1% до <10%); нечасто (от ³ 0,1% до <1%); редко (от ³ 0,01% до <0,1%); очень редко (<0,01%), частота неизвестна (невозможно оценить, исходя из имеющихся данных).

Таблица 1

Класс системы органов	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 и расстройства питания	очень часто	гиперхолестеринемия
	часто	Анорексия, повышение аппетита
Со стороны психики	часто	депрессия

нечасто	Тревожность (включая нервозность), раздражительность	
Со стороны нервной системы	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	горячие приливы
	часто	Артериальная гипертензия
	нечасто	Тромбофлебит (включая тромбофлебит поверхностных и глубоких вен)
	редко	Легочная эмболия, артериальный тромбоз, цереброваскулярные 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	силенное потоотделение

часто	Алопеция, 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 «тикающего 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	очень часто	Утомляемость (включая астению, недомогание)
	часто	Периферический отек, боль в груди
	нечасто	Повышение температуры, сухость слизистых оболочек, жажда, генерализованный отек
Исследования	часто	Увеличение массы тела

нечасто	Уменьшение массы тела
---------	-----------------------

(1) - только при лечении метастатического поражения

О некоторых нежелательных реакциях сообщалось со значительно отличной частотой в условиях адъювантной терапии.

Таблица 2. адъювантной терапии летрозолом 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.

Разница основана на соотношении рисков и 95% доверительных интервалах.

Таблица 3. Последовательное лечение по сравнению с монотерапией летрозолом: нежелательные явления, частота которых значимо отличалась

Побочные реакции	Монотерапия летрозолом	Летрозол - >тамоксифен	Тамоксифен- >летрозол
	N = 1535	N = 1527	N = 1541

5 лет	2 года-> 3 года	2 года-> 3 года	
		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 %*
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 относительно препарата ЛетроВиста 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 для препарата ЛетроВиста (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 летрозол (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 препарата летрозол по сравнению с 3 годами для плацебо.

Сообщение о подозреваемых побочные реакции

Сообщение о подозреваемых побочные реакции после регистрации лекарственного средства является важным. Это позволяет вести непрерывный мониторинг баланса показателя польза/риск препарата. Специалисты в области здравоохранения обязаны сообщать через систему, о любых случаях подозреваемых побочных реакций.

Срок годности

3 года.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 30 °С в оригинальной упаковке для защиты от влаги в недоступном для детей месте.

Упаковка

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

Категория отпуска

По рецепту.

Производитель

Синтон Хиспани, С.Л.

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности

Ул. К/Кастелло, no1, Сант Бои где Льобрегат, Барселона, 08830, Испания.

Источник инструкции

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