

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

АРАЛЕТ

(ARALET)

Склад:

діюча речовина: летрозол;

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить летрозолу 2,5 мг;

допоміжні речовини: лактоза, моногідрат; целюлоза мікрокристалічна; крохмаль кукурудзяний; натрію крохмальгліколят (тип А); кремнію діоксид колоїдний безводний; магнію стеарат;

плівкова оболонка: Опадрай жовтий 02В38014: гіпромелоза (Е 464), заліза оксид червоний (Е 172), заліза оксид жовтий (Е 172), тальк, макрогол, титану діоксид (Е 171).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: круглої форми двоопуклі, вкриті плівковою оболонкою таблетки жовтого кольору.

Фармакотерапевтична група.

Засоби, що застосовуються для гормональної терапії. Антагоністи гормонів та аналогічні засоби. Інгібітори ароматази. Летрозол. Код АТХ L02В G04.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Летрозол – нестероїдний інгібітор ароматази (інгібітор біосинтезу естрогену); протипухлинний препарат.

У разі, якщо ріст пухлинної тканини залежить від наявності естрогенів, усунення опосередкованого ними стимулюючого впливу є передумовою пригнічення росту пухлини. У жінок у постменопаузі естрогени утворюються переважно за участю ферменту ароматази, який перетворює андрогени, що синтезуються у надниркових залозах (насамперед андростендіон і тестостерон), на естрон (Е1) та естрадіол (Е2). Тому за допомогою специфічної інгібіції

ферменту ароматази можна досягти пригнічення біосинтезу естрогенів у периферичних тканинах і в пухлинній тканині.

Летрозол пригнічує ароматазу шляхом конкурентного зв'язування із субодиницею цього ферменту – гемом цитохрому P450, що призводить до зниження біосинтезу естрогенів у всіх тканинах.

У здорових жінок-добровольців у постменопаузі одноразова доза летрозолу, яка становить 0,1 мг, 0,5 мг та 2,5 мг, знижує рівень естрону та естрадіолу в сироватці крові (порівняно з початковим рівнем) на 75-78 % і на 78 % відповідно. Максимальне зниження досягається через 48-78 годин.

У жінок із поширеною формою раку молочної залози у постменопаузі щоденне застосування летрозолу у дозі від 0,1 до 5 мг знижує рівні естрадіолу, естрону та естрону сульфату у плазмі крові на 75-95 % від початкового рівня. При застосуванні препарату у дозі 0,5 мг і більше у багатьох випадках концентрації естрону та естрону сульфату виявляються нижче межі чутливості методу, що використовується для визначення гормонів. Це вказує на те, що за допомогою даних доз препарату досягається більш виражене пригнічення синтезу естрогенів. Супресія естрогенів підтримувалася протягом лікування в усіх пацієнток.

Летрозол – високоспецифічний інгібітор активності ароматази. Порушення синтезу стероїдних гормонів у надниркових залозах не виявлено. У пацієнток у постменопаузі, яким проводили терапію летрозолом у добовій дозі 0,1-5 мг, клінічно значущих змін концентрації у плазмі крові кортизолу, альдостерону, 11-деоксикортизолу, 17-гідроксипрогестерону, адренкортикотропного гормону (АКТГ), а також активності реніну не було виявлено. Проведення тесту стимуляції АКТГ через 6 і 12 тижнів терапії летрозолом у добовій дозі 0,1 мг, 0,25 мг, 0,5 мг, 1 мг, 2,5 мг і 5 мг не виявило будь-якого помітного зменшення синтезу альдостерону або кортизолу. Таким чином, немає необхідності призначати глюкокортикоїди та мінералокортикоїди.

У здорових жінок-добровольців у постменопаузі після одноразового застосування летрозолу у дозах 0,1 мг, 0,5 мг і 2,5 мг змін концентрації андрогенів (андростендіону та тестостерону) у плазмі крові не виявлено. У пацієнток у постменопаузі, які отримували летрозол у добовій дозі від 0,1 до 5 мг, змін рівня андростендіону у плазмі крові також не зафіксовано. Все це вказує на те, що блокада біосинтезу естрогенів не призводить до накопичення андрогенів, які є попередниками естрогенів. У пацієнток, які отримували летрозол, не було відзначено змін концентрацій лютеїнізуючого гормону (ЛГ) та фолікулостимулюючого гормону (ФСГ) у плазмі крові, а також не було відзначено змін функції щитовидної залози, яку оцінювали за рівнями тиреотропного гормону T_4 і T_3 .

Фармакокінетика.

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

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

Метаболізм і виведення. Летрозол значною мірою зазнає метаболізму з утворенням фармакологічно неактивного карбінолового метаболіту (основний шлях елімінації). Метаболічний кліренс летрозолу (CL_m) становить 2,1 л/год, що менше за величину печінкового кровотоку (приблизно 90 л/годину). Було виявлено, що ізоферменти CYP3A4 і CYP2A6 цитохрому P450 здатні перетворювати летрозол на його метаболіт. Утворення невеликої кількості інших, поки що не ідентифікованих метаболітів, а також виведення незміненого препарату із сечею і калом відіграє лише незначну роль у загальній елімінації летрозолу. Протягом 2 тижнів після введення здоровим жінкам-добровольцям у постменопаузі 2,5 мг ^{14}C -міченого летрозолу в сечі було виявлено $88,2 \pm 7,6$ % радіоактивності, у калі – $3,8 \pm 0,9$ %. Принаймні 75 % радіоактивності, що виявляється у сечі за період до 216 годин ($84,7 \pm 7,8$ % дози летрозолу), припадало на глюкуронідні кон'югати карбінолового метаболіту, майже 9 % – на два інші неідентифіковані метаболіти та 6 % – на незмінений летрозол.

Уявний кінцевий період напіввиведення із плазми крові становить приблизно 2-4 доби. Після щоденного прийому 2,5 мг препарату рівноважна концентрація летрозолу досягається протягом 2-6 тижнів, при цьому вона приблизно у 7 разів вища, ніж після одноразового прийому тієї ж дози. Водночас значення рівноважної концентрації у 1,5-2 рази перевищує те значення рівноважної концентрації, яке можна було б передбачити на основі розрахунків, виходячи з величин, зареєстрованих після прийому одноразової дози препарату. Це вказує на те, що при щоденному застосуванні летрозолу у дозі 2,5 мг його фармакокінетика має дещо нелінійний характер. Оскільки рівноважна концентрація летрозолу підтримується під час лікування протягом тривалого часу, можна зробити висновок про те, що накопичення летрозолу не відбувається.

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

Фармакокінетика в окремих групах пацієнтів.

Пацієнти похилого віку. Вік не впливає на фармакокінетику летрозолу.

Порушення функції нирок. У процесі досліджень, які проводили за участю добровольців з різним станом функції нирок (24-годинний кліренс креатиніну варіював від 9 до 116 мл/хв), відзначалося, що фармакокінетика летрозолу та виведення із сечею глюкуронідних кон'югатів його карбінолового метаболіту не змінювалося після одноразової дози 2,5 мг.

Крім того, у дослідженнях оцінювали вплив порушення функції нирок на летрозол, аналіз коваріант був виконаний на основі даних двох базових досліджень (дослідження AR/BC2 та AR/BC3). Розрахований кліренс креатиніну (діапазон у дослідженні AR/BC2: 19-187 мл/хв; у дослідженні AR/BC3: 10-180 мл/хв) не продемонстрував статистично значущого зв'язку з мінімальними рівнями летрозолу у плазмі крові у рівноважному стані (C_{min}). Більше того, дані досліджень AR/BC2 та AR/BC3 лікування другої лінії метастатичного раку молочної залози продемонстрували відсутність негативного впливу летрозолу на кліренс креатиніну або погіршення функції нирок.

Таким чином, корекція дози пацієнтам із порушеннями функції нирок (кліренс креатиніну ≥ 10 мл/хв) не потрібна. Інформація щодо пацієнтів з тяжкими порушеннями функції нирок (кліренс креатиніну < 10 мл/хв) обмежена.

Порушення функції печінки. У подібному дослідженні, проведеному за участю осіб із різним станом функції печінки, було встановлено, що у пацієнтів з помірно вираженими порушеннями функції печінки (клас В за шкалою Чайлда — П'ю) середні величини AUC були на 37 % вищі, ніж у здорових жінок-добровольців, але залишалися у межах того діапазону значень, які спостерігалися у пацієток без порушень функції печінки. При дослідженні фармакокінетики одноразової дози у 8 хворих із цирозом печінки та тяжкими порушеннями її функції (клас С за шкалою Чайлда — П'ю) було відзначено збільшення AUC на 95 % та період напіввиведення ($t_{1/2}$) на 187 % відповідно порівняно з показниками у здорових жінок-добровольців. Таким чином, у пацієток із раком молочної залози та тяжкими порушеннями функції печінки очікується вищий рівень летрозолу, ніж у пацієток без тяжкої дисфункції печінки. Отже, препарат Аралет слід з обережністю застосовувати пацієнткам з тяжкими порушеннями функції печінки, зважуючи на співвідношення користь/ризик для кожної окремої пацієнтки.

Доклінічні дані з безпеки.

У різних доклінічних дослідженнях безпеки, проведених на стандартних видах тварин, не було виявлено жодних ознак системної токсичності або токсичності для органів-мішеней.

Летрозол продемонстрував низький ступінь гострої токсичності у гризунів при експозиції до 2000 мг/кг. У собак виникали ознаки помірної токсичності при дозі летрозолу 100 мг/кг.

У дослідженнях токсичності повторних доз на щурах і собаках віком до 12 місяців основні отримані результати можна пояснити фармакологічною дією сполуки. Рівень дози, при якому не виникало побічної дії, становив 0,3 мг/кг для обох видів тварин.

Пероральне введення летрозолу самкам щурів призводило до зниження коефіцієнтів спарювання та вагітності, а також до збільшення передімплантаційних втрат.

Дослідження мутагенного потенціалу летрозолу *in vitro* та *in vivo* не виявили ніяких ознак генотоксичності.

У дослідженні канцерогенності на щурах у самців не було виявлено жодних пухлин, пов'язаних із впливом летрозолу. У самок щурів знижувалася частота виникнення доброякісних та злоякісних пухлин молочної залози при застосуванні всіх доз летрозолу.

У дослідженні канцерогенності на мишах у самців мишей не було виявлено жодних пухлин, пов'язаних із впливом летрозолу. У самок мишей спостерігалось загалом дозозалежне

збільшення частоти виникнення доброякісних гранульозо-тека-клітинних пухлин яєчників при застосуванні всіх досліджуваних доз летрозолу. Вважається, що ці пухлини пов'язані з фармакологічним пригніченням синтезу естрогенів і можуть бути наслідком підвищення рівня ЛГ через зниження рівня циркулюючих естрогенів.

Летрозол був ембріотоксичним і фетотоксичним для вагітних щурів та кролів після перорального застосування у клінічно значущих дозах. У щурів, які мали живі плоди, спостерігалось збільшення частоти вад розвитку плода, зокрема куполоподібної голови та зрощення шийних/центральної хребців. У кроликів підвищеної частоти вад розвитку плода не спостерігалось. Невідомо, чи було це непрямим наслідком фармакологічної дії (пригнічення біосинтезу естрогену), чи прямим впливом препарату (див. розділи «Протипоказання» та «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Доклінічні спостереження обмежувалися вивченням відомої фармакологічної дії летрозолу, яка є єдиною проблемою безпеки для людини, визначеною у дослідженнях на тваринах.

Клінічні характеристики.

Показання.

- Ад'ювантна терапія гормонопозитивного інвазивного раку молочної залози на ранніх стадіях у жінок у постменопаузальний період.
- Розширена ад'ювантна терапія інвазивного раку молочної залози на ранніх стадіях у жінок у постменопаузальний період, яким була проведена стандартна ад'ювантна терапія тамоксифеном протягом 5 років.
- Терапія першої лінії гормонозалежного поширеного раку молочної залози у жінок у постменопаузі.
- Лікування поширених форм раку молочної залози у жінок у постменопаузі (природної або спричиненої штучно) після рецидиву або прогресування захворювання, які отримували попередню терапію антиестрогенами.
- Неоад'ювантна терапія у жінок у постменопаузі з гормонопозитивним, HER-2-негативним раком молочної залози, яким не підходить хіміотерапія і не показане невідкладне хірургічне втручання.

Ефективність препарату для пацієнток із гормононегативним раком молочної залози не доведена.

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до активної речовини або до будь-якого іншого компонента препарату.
- Ендокринний статус, характерний для передменопаузального періоду.
- Вагітність, період годування груддю.

Жінки репродуктивного віку.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Метаболізм летрозолу частково відбувається за участю CYP2A6 та CYP3A4. Циметидин, слабкий неспецифічний інгібітор ферментів CYP450, не впливав на концентрацію летрозолу в плазмі крові. Вплив потужних інгібіторів CYP450 невідомий.

На цей час клінічного досвіду застосування лікарського засобу Аралет у комбінації з естрогенами або іншими протираковими препаратами, крім тамоксифену, немає. Тамоксифен, інші антиестрогенні препарати або естрогеновмісні лікарські засоби можуть нівелювати фармакологічну дію летрозолу. Крім того, доведено, що у разі одночасного застосування тамоксифену і летрозолу суттєво знижуються плазмові концентрації летрозолу. Слід уникати одночасного застосування летрозолу з тамоксифеном, іншими антагоністами естрогенів або естрогенами.

In vitro летрозол пригнічує ізоферменти цитохрому P450 — CYP2A6 і, помірно, CYP2C19, але клінічне значення цього явища невідоме. Слід дотримуватися обережності у разі одночасного застосування летрозолу і лікарських засобів, виведення яких переважно залежить від CYP2C19 і які мають вузький терапевтичний діапазон (таких як фенітоїн, клопідогрель).

Особливості застосування.

Порушення функції нирок

Немає даних щодо застосування препарату для лікування пацієток із кліренсом креатиніну < 10 мл/хв. Перед призначенням препарату таким пацієнткам слід зважити на співвідношення потенційного ризику і очікуваного ефекту лікування.

Порушення функції печінки

У пацієток з тяжкою печінковою недостатністю (клас С за шкалою Чайлда-П'ю) системна експозиція та $t_{1/2}$ летрозолу приблизно вдвічі довші, ніж у здорової людини. Такі пацієнтки потребують більш уважного спостереження (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

Вплив на кістки

Оскільки Аралет є потужним препаратом, що знижує концентрацію естрогенів, можна очікувати зниження мінеральної щільності кісток. Під час ад'ювантної терапії летрозолом жінок, які страждають на остеопороз або мають ризик розвитку цього стану, необхідно оцінювати мінеральну щільність кісткової тканини за допомогою денситометрії кісток, наприклад провести DEXA-сканування на початку лікування. В умовах ад'ювантного лікування також слід розглядати можливість застосування схеми послідовної терапії (летрозол протягом 2 років з подальшим переходом на прийом тамоксифену протягом 3 років) залежно від профілю безпеки пацієнтки (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Побічні реакції», «Фармакологічні властивості»).

За необхідності слід розпочати лікування остеопорозу, під час терапії летрозолом пацієнткам

потрібен ретельний нагляд.

Менопаузальний статус

У пацієнок із нез'ясованим менопаузальним статусом необхідно до початку лікування препаратом Аралет визначити рівень ЛГ, ФСГ та/або естрадіолу. Приймати препарат Аралет повинні тільки жінки з постменопаузальним ендокринним статусом.

Тендиніт та розрив сухожилля.

Можливі (рідко) тендиніт та розрив сухожилля. Необхідне ретельне обстеження пацієнок та вжиття відповідних заходів (наприклад, іммобілізація) щодо ураженого сухожилля (див. р. «Побічні реакції»).

Інші застереження

Слід уникати одночасного застосування лікарського засобу Аралет і тамоксифену, інших антагоністів естрогенів або естрогеновмісних препаратів, оскільки ці речовини можуть нівелювати фармакологічну дію летрозолу (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Лікарський засіб містить лактозу, тому його не слід призначати пацієнткам із рідкісними спадковими формами непереносимості галактози, дефіцитом лактази або синдромом глюкозо-галактозної мальабсорбції.

Цей лікарський засіб містить менше 1 ммоль натрію (23 мг) на одну таблетку, тобто практично не містить натрію.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Жінки у перименопаузальному стані або жінки репродуктивного віку. Аралет слід застосовувати тільки жінкам із чітко встановленим постменопаузальним статусом (див. розділ «Особливості застосування»). Існують постмаркетингові повідомлення про спонтанні аборти або вроджені аномалії у новонароджених, матері яких приймали лікарський засіб Аралет. З огляду на повідомлення про поновлення функції яєчників у жінок на тлі лікування летрозолом, незважаючи на чіткий постменопаузальний статус на початку терапії, лікар за потреби повинен обговорити з пацієнткою адекватні протизаплідні засоби.

Вагітність. На основі досвіду застосування препарату людям, що включає окремі випадки вроджених вад (зрощення губ, зовнішні статеві органи проміжного типу), відомо, що препарат Аралет може спричиняти вроджені вади розвитку у разі його застосування під час вагітності. Результати досліджень на тваринах показали наявність репродуктивної токсичності (див. розділ «Фармакологічні властивості»). Лікарський засіб Аралет протипоказаний для застосування у період вагітності (див. розділи «Протипоказання», «Фармакологічні властивості»).

Період годування груддю. Невідомо, чи екскретується летрозол та його метаболіти у

грудне молоко людини. Ризик для новонародженого немовляти виключити не можна.

Лікарський засіб Аралет протипоказаний для застосування під час годування груддю (див. розділ «Протипоказання»).

Фертильність. Фармакологічною дією летрозолу є зниження продукування естрогену шляхом інгібування ароматази. У жінок у пременопаузі інгібіція синтезу естрогену призводить до відповідного підвищення рівня гонадотропінів (ЛГ, ФСГ). Підвищення рівня ФСГ зі свого боку стимулює ріст фолікулів, що може індукувати овуляцію.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Вплив летрозолу на здатність керувати транспортними засобами та працювати з механізмами незначний. Оскільки при лікуванні препаратом у хворих спостерігалися загальна слабкість і запаморочення, в окремих випадках — сонливість, слід попереджати пацієнток про те, що при виникненні цих симптомів слід відмовитися від керування автотранспортом або роботи з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Дорослі, у т. ч. пацієнтки літнього віку. Рекомендована доза летрозолу становить 2,5 мг 1 раз на добу. В ад'ювантній та розширеній ад'ювантній терапії лікування летрозолом повинно тривати протягом 5 років або до настання рецидиву захворювання. У хворих із метастазами терапію летрозолом слід продовжувати доти, доки ознаки прогресування захворювання не стануть очевидними. В умовах ад'ювантного лікування також слід розглядати можливість застосування схеми послідовної терапії (летрозол протягом 2 років з подальшим переходом на прийом тамоксифену протягом 3 років).

В умовах неoad'ювантного лікування терапію препаратом Аралет слід продовжувати протягом 4-8 місяців, щоб досягнути оптимального зменшення пухлини. Якщо відповідь на лікування недостатня, слід припинити терапію препаратом і призначити планове хірургічне втручання та/або обговорити з пацієнткою варіанти подальшого лікування.

Під час передопераційного лікувального періоду рекомендований регулярний нагляд за прогресуванням захворювання. Для пацієнток літнього віку корекція дози препарату не потрібна.

Діти. Для лікування дітей препарат не застосовують. Безпека та ефективність застосування препарату Аралет дітям не встановлені. Наявні дані обмежені, тому неможливо розробити рекомендації щодо дозування.

Пацієнтки із порушеннями функції печінки та/або нирок.

Для пацієнток з ураженням печінки від легкого до середнього ступеня (клас А та В за шкалою Чайлда-П'ю) або нирок (при кліренсі креатиніну ≥ 10 мл/хв) корекція дози препарату не потрібна. Наявні дані щодо пацієнток із нирковою недостатністю із кліренсом креатиніну < 10 мл/хв або тяжкими порушеннями функції печінки недостатні. Пацієнтки з

тяжкими порушеннями функції печінки (клас С за Чайлда — П'ю) потребують ретельного нагляду.

Спосіб застосування

Аралет слід приймати перорально незалежно від вживання їжі, оскільки їжа не впливає на ступінь абсорбції препарату.

Пропущену дозу слід прийняти одразу, як тільки пацієнтка згадає про це. Однак, якщо пацієнтка згадає про це незадовго до прийому наступної дози (за 2-3 години), пропущену дозу слід пропустити та прийняти наступну дозу згідно з графіком. Не слід приймати подвійну дозу, оскільки при прийомі добової дози, вищої від рекомендованої 2,5 мг, спостерігалася системна експозиція, вища від пропорційної.

Діти.

Препарат не застосовують дітям, оскільки ефективність та безпека застосування летрозолу для цієї категорії пацієнтів не вивчалися у межах клінічних досліджень.

-

Передозування.

Повідомляли про поодинокі випадки передозування препарату Аралет.

Специфічне лікування з приводу передозування невідоме; лікування повинно бути симптоматичним і підтримуючим.

Побічні реакції.

Загальний огляд профілю безпеки

Частоту небажаних реакцій лікарського засобу Аралет визначали переважно на основі даних, отриманих у процесі досліджень.

Приблизно у третини пацієнтів, які отримували летрозол для лікування метастазів, і приблизно у 80 % пацієнтів, які отримували ад'ювантну терапію, а також розширену ад'ювантну терапію, спостерігалися побічні реакції. Більшість побічних реакцій виникали протягом перших кількох тижнів лікування.

У дослідженнях найчастіше повідомлялося про такі побічні реакції, як припливи, гіперхолестеринемія, артралгія, втома, підвищене потовиділення та нудота.

Крім того, при застосуванні лікарського засобу Аралет, можуть виникнути такі серйозні побічні реакції: скелетні порушення, зокрема остеопороз та/або переломи кісток, та серцево-судинні порушення (зокрема цереброваскулярні та тромбоемболічні порушення).

Частота цих небажаних реакцій вказана у таблиці 1.

Побічні явища зазначені за частотою виникнення, першими зазначаються найбільш

розповсюджені. Для оцінки частоти виникнення різних побічних реакцій використовувалися такі градації: дуже часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100 - < 1/10$); нечасто ($\geq 1/1\,000 - < 1/100$); рідко ($\geq 1/10\,000 - < 1/1\,000$); дуже рідко ($< 1/10\,000$); частота невідома (неможливо оцінити, виходячи з наявних даних).

Таблиця 1

Частота	Побічні реакції
<i>Інфекції та інвазії</i>	
Нечасто	Інфекції сечовидільної системи
<i>Доброякісні, злоякісні та нез'ясовані новоутворення, включаючи кісти та поліпи</i>	
Нечасто	Біль у пухлинних вогнищах ⁽¹⁾
<i>З боку крові та лімфатичної системи</i>	
Нечасто	Лейкопенія
<i>З боку імунної системи</i>	
Частота невідома	Анафілактичні реакції
<i>Метаболічні порушення та розлади живлення</i>	
Дуже часто	Гіперхолестеринемія
Часто	Зниження апетиту, підвищення апетиту
<i>Психічні порушення</i>	
Часто	Депресія
Нечасто	Тривожність (включаючи нервозність), дратівливість
<i>З боку нервової системи</i>	
Часто	Головний біль, запаморочення
Нечасто	Сонливість, безсоння, погіршення пам'яті, дизестезія (включаючи парестезію, гіперстезію), порушення смакових відчуттів, інсульт, зап'ястковий тунельний синдром
<i>З боку органів зору</i>	
Нечасто	Катаракта, подразнення ока, затьмарення зору
<i>З боку серця</i>	
Часто	Посилене серцебиття ⁽¹⁾
Нечасто	Тахікардія, випадки ішемії міокарда (включаючи виникнення або погіршення перебігу стенокардії, стенокардію, що вимагає хірургічного втручання, інфаркт міокарда та ішемію міокарда)
<i>Судинні порушення</i>	
Дуже часто	Гарячі припливи
Часто	Артеріальна гіпертензія
Нечасто	Тромбофлебіт (включаючи тромбофлебіт поверхневих та глибоких вен)
Рідко	Легенева емболія, артеріальний тромбоз, цереброваскулярний інфаркт
<i>З боку дихальної системи, торакальні та медіастинальні порушення</i>	
Нечасто	Задишка, кашель
<i>З боку шлунково-кишкового тракту</i>	
Часто	Нудота, блювання, диспепсія ⁽¹⁾ , запор, діарея, біль у животі
Нечасто	Стоматит ⁽¹⁾ , сухість у роті
<i>З боку гепатобіліарної системи</i>	
Нечасто	Підвищення рівня печінкових ферментів, гіпербілірубінемія, жовтяниця
Частота невідома	Гепатит
<i>З боку шкіри та підшкірної клітковини</i>	
Дуже часто	Посилене потовиділення

Часто	Алопеція, висипання (включаючи еритематозні, макулопапулярні, псоріатичні та везикулярні висипання), сухість шкіри
Нечасто	Свербіж, кропив'янка
Частота невідома	Токсичний епідермальний некроліз, мультиформна еритема, ангіоневротичний набряк
<i>З боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини</i>	
Дуже часто	Артралгія
Часто	Біль у м'язах, біль у кістках ⁽¹⁾ , остеопороз, переломи кісток, артрит
Частота невідома	Синдром клацаючого пальця
Нечасто	Тендиніт
Рідко	Розрив сухожилля
<i>З боку сечовидільної системи та нирок</i>	
Нечасто	Підвищена частота сечовипускання
<i>З боку репродуктивної системи та молочних залоз</i>	
Часто	Вагінальна кровотеча
Нечасто	Вагінальні виділення або сухість, біль у молочних залозах
<i>Загальні розлади та реакції у місці введення</i>	
Дуже часто	Стомлюваність (включаючи астенію, нездужання)
Часто	Периферичний набряк, біль у грудях
Нечасто	Підвищення температури, сухість слизових оболонок, відчуття спраги, генералізований набряк
<i>Дослідження</i>	
Часто	Збільшення маси тіла
Нечасто	Зменшення маси тіла

⁽¹⁾ Тільки при лікуванні метастатичного ураження.

Про деякі небажані реакції повідомляли зі значно відмінною частотою в умовах ад'ювантного лікування.

Таблиця 2

Ад'ювантна терапія препаратом Аралет порівняно з монотерапією тамоксифеном: небажані явища, частота яких значуще відрізнялась

Небажані побічні реакції	Аралет, частота явищ N=2448		Тамоксифен, частота явищ N=2447	
	Протягом лікування (медіана 5 років)	У будь-який час після рандомізації (медіана 8 років)	Протягом лікування (медіана 5 років)	У будь-який час після рандомізації (медіана 8 років)
Перелом кісток	10,2 %	14,7 %	7,2 %	11,4 %
Остеопороз	5,1 %	5,1 %	2,7 %	2,7 %
Тромбоемболічні явища	2,1 %	3,2 %	3,6 %	4,6 %
Інфаркт міокарда	1,0 %	1,7 %	0,5 %	1,1 %
Гіперплазія ендометрія/рак ендометрія	0,2 %	0,4 %	2,3 %	2,9 %

Примітка. Протягом лікування включає 30 днів після останньої дози. У будь-який час – включає період подальшого спостереження після закінчення або відміни досліджуваного лікування.

Різниця заснована на співвідношенні ризиків та 95 % довірчих інтервалах.

Таблиця 3

Послідовне лікування порівняно з монотерапією препаратом Аралет: небажані явища, частота яких значуще відрізнялась

	Монотерапія препаратом Аралет	Аралет->тамоксифен	Тамоксифен->Аралет
Побічні реакції	N=1535	N=1527	N=1541
	5 років	2 роки->3 роки	2 роки->3 роки
Переломи кісток	10,0 %	7,7 %*	9,7 %
Проліферативні розлади з боку ендометрія	0,7 %	3,4 %**	1,7 %**
Гіперхолестеринемія	52,5 %	44,2 %*	40,8 %*
Гарячі припливи	37,6 %	41,7 %**	43,9 %**
Вагінальна кровотеча	6,3 %	9,6 %**	12,7 %**

* Значуще менше, ніж у групі монотерапії препаратом Аралет.

** Значуще більше, ніж у групі монотерапії препаратом Аралет.

Примітка. Період повідомлення включає період лікування або 30 днів після припинення лікування.

Опис окремих побічних реакцій

Небажані реакції з боку серця

В умовах ад'ювантного лікування, крім представлених у таблиці 2 даних, повідомляли про такі небажані явища щодо препарату Аралет і тамоксифену відповідно (з медіаною тривалості лікування 60 місяців плюс 30 днів): стенокардія, що вимагає хірургічного лікування (1,0 % проти 1,0 %); серцева недостатність (1,1 % проти 0,6 %); артеріальна гіпертензія (5,6 % проти 5,7 %); порушення церебрального кровообігу/транзиторна ішемічна атака (2,1 % проти 1,9 %).

В умовах розширеного ад'ювантного лікування повідомляли про такі небажані явища для препарату Аралет (медіана тривалості лікування 5 років) і плацебо (медіана тривалості прийому 3 роки) відповідно: стенокардія, що вимагає хірургічного лікування (0,8 % проти 0,6 %); вперше діагностована стенокардія або погіршення перебігу стенокардії (1,4 % проти 1,0 %); інфаркт міокарда (1,0 % проти 0,7 %); тромбоемболічне явище* (0,9 % проти 0,3 %); інсульт/транзиторна ішемічна атака* (1,5 % проти 0,8 %).

Частота явищ, позначених*, статистично значуще відрізнялась у двох групах лікування.

Небажані реакції з боку опорно-рухового апарату

Дані з безпеки для опорно-рухового апарату, отримані в умовах ад'ювантного лікування, представлені у таблиці 2.

В умовах розширеного ад'ювантного лікування переломи кісток або остеопороз спостерігались у статистично значуще більшій кількості пацієнток групи лікування препаратом Аралет (переломи кісток – 10,4 % і остеопороз – 12,2 %), ніж у пацієнток групи плацебо (5,8 % та 6,4 % відповідно). Медіана тривалості лікування становила 5 років для препарату Аралет порівняно з 3 роками для плацебо.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу є важливим. Це дозволяє вести безперервний моніторинг балансу показника користь/ризик препарату. Спеціалісти у галузі охорони здоров'я зобов'язані повідомляти через систему про будь-які випадки підозрюваних побічних реакцій.

Термін придатності. 5 років.

Умови зберігання.

Не потребує спеціальних умов зберігання.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 10 таблеток у блістері з полівінілхлоридної плівки та фольги алюмінієвої, з маркуванням українською мовою. По 3 блістери у картонній пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Заявник.

Зентіва, к.с.

Місцезнаходження заявника та адреса місця провадження його діяльності.

Прага-10 Долні Мехолупи, У кабеловни 130, поштовий індекс 10237, Чеська Республіка.

Виробник.

Генефарм СА.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

18-й км Маратонос Авеню, 15351, Палліні Аттіка, Греція.

У разі виникнення небажаних проявів, побічних реакцій або у разі відсутності терапевтичної дії необхідно повідомити за адресою ТОВ «ЗЕНТІВА УКРАЇНА», 02660, м. Київ, Броварський проспект, 5 И, тел./факс 38 044 517-75-00, електронна адреса PV-Ukraine@zentiva.com.