

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

Летрозол Амакса

Letrozole Amaxa

Склад:

діюча речовина: летрозол;

1 таблетка містить 2,5 мг летрозолу;

допоміжні речовини: лактоза, моногідрат; крохмаль кукурудзяний; целюлоза мікрокристалічна; натрію крохмальгліколят (тип А); тальк; магнію стеарат;

плівкова оболонка: гіпромелоза; гідроксипропілцелюлоза; тальк; олія бавовняна гідрогенізована; заліза оксид жовтий (Е 172); заліза оксид червоний (Е 172); титану діоксид (Е 171).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: жовті, круглі, двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Фармакотерапевтична група. Засоби, що застосовуються для гормональної терапії. Антагоністи гормонів та аналогічні засоби. Інгібітори ароматази. Летрозол.

Код АТХ L02B G04.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

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

У випадках, коли 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 участі ферменту ароматази, який перетворює андрогени, що синтезуються у надниркових залозах (у першу чергу андростендіон і тестостерон), на естрон та естрадіол. Тому за допомогою специфічного інгібування 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 у постменопаузі одноразова доза летрозолу, яка становить 0,1 мг, 0,5 мг та 2,5 мг, знижує рівень естрогену та естрадіолу в сироватці крові (порівняно з початковим рівнем) на 75 %, 78 % та 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 мг до 5 мг знижує рівні естрадіолу, естрогену та естрогену сульфату у плазмі крові на 75–95 % від початкового рівня. При застосуванні препарату у дозі 0,5 мг і більше у багатьох випадках концентрації естрогену та естрогену 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 у всіх 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 концентрацій у плазмі крові кортизолу, альдостерону, 11-деоксикортизолу, 17-гідроксипрогестерону, 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 чи кортизолу, тому немає необхідності призначати глюкокортикоїди або мінералокортикоїди.

У здорових жінок 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 було виявлено. У пацієнток у постменопаузі, які отримували летрозол у добовій дозі від 0,1 мг до 5 мг, змін рівня андростендіону у плазмі крові також не відзначено. 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 концентрації лютеїнізуючого гормону (ЛГ) та фолікулостимулюючого гормону (ФСГ) у плазмі крові, а також не було відзначено змін функції щитовидної залози, які оцінювали за рівнями тиреотропного гормону, T_4 і T_3 .

Фармакокінетика.

Всмоктування

Летрозол швидко і повністю всмоктується зі шлунково-кишкового тракту (середня величина біодоступності становить 99,9 %). Їжа незначною мірою знижує швидкість абсорбції (середнє значення часу досягнення максимальної концентрації летрозолу в крові (t_{max}) становить 1 годину при прийомі летрозолу натще і 2 години – при прийомі з їжею; середнє значення максимальної концентрації летрозолу в крові (C_{max}) становить $129 \pm 20,3$ нмоль/л при прийомі натще і $98,7 \pm 18,6$ нмоль/л – при прийомі з їжею), однак ступінь всмоктування летрозолу (при оцінці за площею під кривою «концентрація-час» (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 ¹⁴C-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 становить приблизно $1,87 \pm 0,47$ л/кг.

Метаболізм

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/год). Було виявлено, що ізоферменти CYP3A4 і CYP2A6 цитохрому P450 здатні перетворювати летрозол на його метаболіт. Утворення невеликої кількості інших, поки що неідентифікованих метаболітів, а також виведення незміненого препарату із сечею і калом відіграють лише незначну роль у загальній елімінації летрозолу.

Виведення

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

Лінійність/нелінійність

Фармакокінетика летрозолу була пропорційною 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. 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

Хворі літнього віку

Фармакокінетика летрозолу не залежить від віку.

Хворі з порушеннями функції нирок

У дослідженнях, які проводилися за участю добровольців з різним станом функції нирок (24-годинний кліренс креатиніну варіював від 9 до 116 мл/хв), відзначалося, що фармакокінетика летрозолу не змінювалася після одноразової дози 2,5 мг. Корекція дози пацієнтам із порушеннями функції нирок (кліренс креатиніну ≥ 10 мл/хв) не потрібна.

Інформація щодо пацієнтів із тяжкими порушеннями функції нирок (кліренс креатиніну < 10 мл/хв) обмежена.

Хворі з порушеннями функції печінки

У дослідженнях, проведених за участю осіб з різним станом функції печінки, повідомлялося, 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 добровольців, але залишалися у межах того діапазону значень, які спостерігалися у пацієнтів без порушень функції печінки. Отже, препарат Летрозол Амакса слід з обережністю застосовувати пацієнтам з тяжкими порушеннями функції печінки, зважаючи на співвідношення користь/ризик для кожного окремого пацієнта.

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 пацієнок 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. Таким чином, на системне виведення летрозолу можуть впливати лікарські засоби, які впливають на ферменти CYP3A4 і CYP2A6. Очевидно, метаболізм летрозолу має низьку спорідненість із CYP3A4, оскільки цей фермент не насичується при концентраціях, у 150 разів більших, ніж концентрації летрозолу, що спостерігаються у плазмі крові у період рівноважного стану за типових клінічних умов.

Дотепер клінічний досвід застосування летрозолу в комбінації з естрогенами або іншими протираковими препаратами, крім тамоксифену, відсутній. Тамоксифен, інші антиестрогенні препарати або естрогеновмісні лікарські засоби можуть нівелювати фармакологічну дію летрозолу. Крім того, доведено, що у разі одночасного застосування тамоксифену та летрозолу суттєво знижуються плазмові концентрації летрозолу. Слід уникати одночасного застосування летрозолу з тамоксифеном, іншими антагоністами естрогенів або естрогенами.

Лікарські засоби, які можуть підвищувати концентрації летрозолу в сироватці крові

Інгібітори активності CYP3A4 і CYP2A6 можуть знижувати метаболізм летрозолу і таким чином підвищувати концентрацію летрозолу в плазмі крові. Одночасне застосування лікарських засобів, які сильно пригнічують ці ферменти (потужні інгібітори CYP3A4 включають, але не обмежуються: кетоконазол, ітраконазол, вориконазол, ритонавір, кларитроміцин і телітроміцин; CYP2A6 (наприклад, метоксален)), може підвищувати експозицію летрозолу. Тому пацієнткам, яким показані потужні інгібітори CYP3A4 і CYP2A6, рекомендується проявляти обережність при їх застосуванні.

Лікарські засоби, які можуть знижувати концентрації летрозолу в сироватці крові

Індуктори активності CYP3A4 можуть підвищувати метаболізм летрозолу і таким чином знижувати концентрацію летрозолу в плазмі крові. Одночасне застосування лікарських засобів, які стимулюють CYP3A4 (наприклад, фенітоїн, рифампіцин, карбамазепін, фенобарбітал і звіробій звичайний), може знижувати експозицію летрозолу. Тому пацієнткам, яким показані потужні індуктори CYP3A4, рекомендується проявляти обережність при їх застосуванні. Індуктори CYP2A6 невідомі.

Одночасне застосування летрозолу (2,5 мг) і тамоксифену (20 мг) 1 раз на добу призводило до зниження рівня летрозолу в плазмі крові в середньому на 38 %. Терапевтичний ефект лікування летрозолом, як і частота виникнення небажаних реакцій, не збільшувалися, якщо препарат застосовували одразу після тамоксифену. Механізм цієї взаємодії невідомий.

Лікарські засоби, системні концентрації яких у сироватці крові можуть змінюватися під впливом летрозолу

In vitro летрозол пригнічує ізоферменти цитохрому P450 – CYP2A6 і помірно – CYP2C19, але клінічне значення цього явища невідоме. Проте слід дотримуватися обережності при одночасному застосуванні летрозолу і лікарських засобів, виведення яких переважно залежить від CYP2C19 і які мають вузький терапевтичний діапазон (таких як фенітоїн, клопідогрель). Субстрат із вузьким терапевтичним діапазоном для CYP2A6 невідомий.

Дослідження клінічної взаємодії з циметидином (відомий неспецифічний інгібітор CYP2C19 і CYP3A4) і варфарином (чутливий субстрат для CYP2C9 з вузьким терапевтичним діапазоном, який часто застосовують як супутній препарат для цільової популяції летрозолу) показали, що

спільне застосування летрозолу і цих лікарських засобів не спричиняє клінічно значущої лікарської взаємодії.

Огляд бази цих клінічних досліджень не виявив ніяких доказів інших клінічно значущих взаємодій з іншими лікарськими засобами, що часто призначаються.

Особливості застосування.

Менопаузальний статус

У пацієток із нез'ясованим менопаузальним статусом необхідно до початку лікування препаратом Летрозол Амакса визначити рівні ЛГ, ФСТ та/або естрадіолу. Приймати препарат Летрозол Амакса повинні тільки жінки з постменопаузальним ендокринним статусом.

Порушення функції нирок

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

Порушення функції печінки

У пацієнтів з тяжкою печінковою недостатністю (клас С за шкалою Чайлда-П'ю) системна експозиція та період напіввиведення летрозолу приблизно вдвічі довші, ніж у здорової людини. Такі пацієнти потребують ретельного нагляду.

Вплив на кістки

Оскільки летрозол є потужним лікарським засобом, що знижує концентрацію естрогенів, під час ад'ювантної та розширеної ад'ювантної терапії препаратом Летрозол Амакса у жінок з остеопорозом та/або переломами в анамнезі або у тих, хто має підвищений ризик розвитку остеопорозу, необхідно оцінити мінеральну щільність кісткової тканини до початку лікування, протягом лікування та після завершення лікування летрозолом. При необхідності слід розпочати лікування або профілактику остеопорозу та проводити ретельне спостереження. 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.

Холестерин

Слід розглянути проведення моніторингу холестерину в сироватці крові. Відомо, що у ході дослідження із застосуванням ад'ювантного лікування повідомлялося про гіперхолестеринемію у пацієнтів, які застосовували летрозол.

Порушення лабораторних показників

Дозозалежного впливу летрозолу на будь-які гематологічні або біохімічні показники не спостерігалось. Помірні зменшення кількості лімфоцитів невизначеного клінічного значення спостерігалися у деяких пацієнтів, що застосовували летрозолу дозі 2,5 мг. Таке зниження

кількості лімфоцитів мало транзиторний характер приблизно у половини пацієнтів, які зазнали впливу. У двох пацієнтів, які застосовували летрозол, розвинулась тромбоцитопенія; взаємозв'язок із досліджуваним препаратом не був з'ясований. Вихід пацієнтів із дослідження через порушення лабораторних показників, що були пов'язані із застосуванням препарату чи ні, був рідкісним.

Тендиніт і розрив сухожилля

Рідко може спостерігатися тендиніт і розриви сухожилля. Необхідно розпочати ретельне спостереження за пацієнтами та вжити відповідних заходів (наприклад, іммобілізація) щодо ураженого сухожилля (див. розділ «Побічні реакції»).

Інші застереження

Слід уникати одночасного застосування препарату Летрозол Амакса і тамоксифену, інших антагоністів естрогенів чи естрогеновмісних лікарських засобів, оскільки ці речовини можуть нівелювати фармакологічну дію летрозолу.

Оскільки таблетки містять лактозу, препарат Летрозол Амакса не рекомендується пацієнткам із такими рідкісними спадковими проблемами, як непереносимість галактози, недостатність лактози або глюкозо-галактозна мальабсорбція.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Жінки в перименопаузальному стані або жінки репродуктивного віку

Препарат Летрозол Амакса слід застосовувати тільки жінкам із чітко встановленим постменопаузальним статусом. Існують повідомлення про спонтанні аборти або вроджені аномалії у новонароджених, матері яких приймали летрозол.

З огляду на повідомлення про поновлення функції яєчників у жінок на фоні лікування летрозолом, незважаючи на чіткий постменопаузальний статус на початку терапії, лікар у разі необхідності повинен обговорити з пацієнткою застосування протизаплідних засобів.

Вагітність

На основі досвіду застосування летрозолу людям, що включає окремі випадки вроджених вад (зрощення губ, зовнішні статеві органи проміжного типу), відомо, що летрозол може спричиняти вроджені вади розвитку у разі його застосування під час вагітності. Результати досліджень на тваринах показали наявність репродуктивної токсичності. Препарат Летрозол Амакса протипоказаний для застосування у період вагітності.

Період годування груддю

Невідомо, чи екскретується летрозол та його метаболіти в грудне молоко людини. Ризик для новонародженого немовляти виключити не можна. Препарат Летрозол Амакса протипоказаний для застосування у період годування груддю.

Фертильність

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

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

Вплив препарату на здатність керувати автотранспортом або іншими механізмами незначний. Оскільки при лікуванні летрозолом у хворих спостерігалися загальна слабкість і запаморочення, а також в окремих випадках – сонливість, рекомендується обережність під час керування автотранспортом або іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Дорослі, у т.ч. пацієнти літнього віку

Рекомендована доза Летрозолу Амакса становить 2,5 мг 1 раз на добу. Для пацієток літнього віку корекція дози препарату не потрібна.

Хворим із поширеним раком молочної залози чи метастазами терапію препаратом Летрозол Амакса слід продовжувати допоки ознаки прогресування захворювання не стануть очевидними.

В ад'ювантній та розширеній ад'ювантній терапії лікування препаратом Летрозол Амакса повинно тривати протягом 5 років або поки не настане рецидив захворювання. 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 Летрозол Амакса слід продовжувати протягом 4–8 місяців, щоб досягнути оптимального зменшення пухлини. Якщо відповідь на лікування недостатня, слід припинити терапію препаратом Летрозол Амакса і призначити планове хірургічне втручання та/або обговорити з пацієнткою варіанти подальшого лікування.

Діти

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

Пацієнтки з порушеннями функції нирок

Для пацієток з порушеннями функції нирок при кліренсі креатиніну ≥ 10 мл/хв корекція дози препарату не потрібна. Наявні дані щодо пацієток із нирковою недостатністю з кліренсом креатиніну < 10 мл/хв недостатні.

Пацієнтки з порушеннями функції печінки

Для пацієток з ураженням печінки від легкого до середнього ступеня (клас А або В за шкалою

Чайлда-П'ю) корекція дози препарату не потрібна. Наявні дані щодо пацієток з тяжкими порушеннями функції печінки недостатні. Пацієнти з тяжкими порушеннями функції печінки (клас С за шкалою Чайлда-П'ю) потребують ретельного нагляду.

Спосіб застосування

Препарат слід приймати перорально незалежно від вживання їжі.

Пропущену дозу слід прийняти одразу, як тільки пацієтка згадає про це. Однак, якщо пацієтка 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 дози 2,5 мг, спостерігалася системна експозиція, вища від пропорційної.

Діти.

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

Передозування.

Повідомлялося про поодинокі випадки передозування летрозолом.

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

Побічні реакції.

Загальний огляд профілю безпеки

Майже в 1/3 пацієток, які лікувалися летрозолом при метастатичних станах, і майже у 80 % пацієток при ад'ювантній терапії, а також розширеній ад'ювантній терапії спостерігалися побічні реакції. Більшість побічних реакцій спостерігалися у перші кілька тижнів лікування.

Найчастіше у звітах про клінічні дослідження згадувалися такі побічні реакції: припливи, гіперхолестеринемія, артралгія, стомлюваність, посилене потовиділення та нудота. До важливих побічних реакцій, які також можуть розвиватися на фоні лікування летрозолом, належать такі явища з боку опорно-рухового апарату, як остеопороз та/або переломи кісток, та явища з боку серцево-судинної системи (в тому числі цереброваскулярні та тромбоемболічні явища).

Побічні реакції зазначені за частотою виникнення, першими зазначаються найбільш розповсюджені. Для оцінки частоти виникнення побічних реакцій використовувалися такі градації: дуже часто ($\geq 1/10$), часто (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (від $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), рідко (від $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), дуже рідко ($< 1/10000$), невідомої частоти (неможливо оцінити, виходячи з наявних даних).

Інфекції та інвазії: нечасто – інфекції сечовидільної системи.

Доброякісні, злоякісні та нез'ясовані новоутворення, включаючи кісти та поліпи: нечасто – біль у пухлинних вогнищах⁽¹⁾.

З боку крові та лімфатичної системи: нечасто – лейкопенія.

З боку імунної системи: невідомої частоти – анафілактичні реакції.

Метаболічні порушення та розлади харчування: дуже часто – гіперхолестеринемія; часто – анорексія, підвищення апетиту, зниження апетиту.

З боку психіки: часто – депресія; нечасто – тривожність (включаючи нервозність), дратівливість.

З боку нервової системи: часто – головний біль, запаморочення; нечасто – сонливість, безсоння, погіршення пам'яті, дизестезія (включаючи парестезію, гіпестезію), порушення смакових відчуттів, порушення мозкового кровообігу, зап'ястковий тунельний синдром.

З боку органів зору: нечасто – катаракта, подразнення очей, затьмарення зору.

З боку серця: часто – відчуття серцебиття⁽¹⁾; нечасто – тахікардія, випадки ішемії міокарда (включаючи виникнення або погіршення перебігу стенокардії, стенокардію, що вимагає хірургічного втручання, інфаркт міокарда та ішемію міокарда).

З боку судин: дуже часто – гарячі припливи; часто – артеріальна гіпертензія; нечасто – тромбофлебіт (включаючи тромбофлебіт поверхневих та глибоких вен); рідко – легенева емболія, артеріальний тромбоз, цереброваскулярний інфаркт.

З боку дихальної системи, торакальні та медіастинальні порушення: нечасто – задишка, кашель.

З боку шлунково-кишкового тракту: часто – нудота, диспепсія⁽¹⁾, запор, біль у животі, діарея, блювання; нечасто – сухість у роті, стоматит⁽¹⁾.

З боку гепатобіліарної системи: нечасто – підвищення рівня печінкових ферментів, гіпербілірубінемія, жовтяниця; невідомої частоти – гепатит.

З боку шкіри та підшкірної клітковини: дуже часто – посилене потовиділення; часто – алопеція, висипання (включаючи еритематозні, макулопапулярні, псоріатичні та везикулярні висипання), сухість шкіри; нечасто – свербіж, кропив'янка; невідомої частоти – ангіоневротичний набряк, токсичний епідермальний некроліз, мультиформна еритема.

З боку скелетно-м'язової та сполучної тканини: дуже часто – артралгія; часто – біль у м'язах, біль у кістках⁽¹⁾, остеопороз, переломи кісток, артрит; нечасто – тендиніт; рідко – розрив сухожилля; невідомої частоти – синдром «клацаючого пальця».

З боку нирок та сечовидільної системи: нечасто – підвищена частота сечовипускання.

З боку репродуктивної системи та молочних залоз: часто – вагінальна кровотеча; нечасто – вагінальні виділення, вагінальна сухість, біль у молочних залозах.

Загальні розлади та реакції у місці введення: дуже часто – стомлюваність (включаючи астенію, нездужання); часто – периферичний набряк, біль у грудях; нечасто – генералізований набряк, сухість слизових оболонок, відчуття спраги, підвищення температури.

Дослідження: часто – збільшення маси тіла; нечасто – зменшення маси тіла.

(1) побічні реакції, про які повідомлялося тільки при лікуванні метастатичного ураження.

Про деякі побічні реакції повідомлялось зі значно відмінною частотою при проведенні ад'ювантного лікування.

Таблиця 1

Ад'ювантна монотерапія летрозолом порівняно з монотерапією тамоксифеном – побічні реакції, частота виникнення яких значуще відрізнялась

	Летрозол, частота явищ		Тамоксифен, частота явищ	
	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)
Переломи 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 2

Послідовне лікування порівняно з монотерапією летрозолом: небажані явища, частота виникнення яких значуще відрізнялась

	Монотерапія летрозолом	Летрозол - > тамоксифен	Тамоксифен - > летрозол
	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 %*
Припливи	37,6 %	41,7 %**	43,9 %**
Вагінальна кровотеча	6,3 %	9,6 %**	12,7 %**

* Значуще менше, ніж в групі монотерапії летрозолом

** Значуще більше, ніж в групі монотерапії летрозолом

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

Опис окремих побічних реакцій

З боку серця: в умовах ад'ювантного лікування, крім представлених у таблиці 1 даних, повідомлялося про такі побічні реакції стосовно летрозолу і тамоксифену відповідно (з медіаною тривалості лікування 60 місяців плюс 30 днів): стенокардія, що вимагає хірургічного втручання (1,0 % проти 1,0 %); серцева недостатність (1,1 % проти 0,6 %); артеріальна гіпертензія (5,6 % проти 5,7 %); порушення мозкового кровообігу/транзиторна ішемічна атака (2,1 % проти 1,9 %). В умовах розширеного ад'ювантного лікування повідомлялося про такі побічні реакції для летрозолу (медіана тривалості лікування 5 років) і плацебо (медіана тривалості лікування 3 роки) відповідно: стенокардія, що вимагає хірургічного втручання (0,8 % проти 0,6 %); вперше діагностована стенокардія або погіршення перебігу стенокардії (1,4 % проти 1,0 %); інфаркт міокарда (1,0 % проти 0,7 %); тромбоемболічні явища* (0,9 % проти 0,3 %); інсульт/транзиторна ішемічна атака* (1,5 % проти 0,8 %).

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

З боку опорно-рухового апарату: дані з безпеки для опорно-рухового апарату, отримані в умовах ад'ювантного лікування, представлені у таблиці 1. В умовах розширеного ад'ювантного лікування переломи кісток або остеопороз спостерігались у статистично суттєво більшій кількості пацієнток групи лікування летрозолом (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 летрозолу порівняно з 3 роками для плацебо.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Важливо повідомляти про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу. Це дозволяє продовжувати спостереження за співвідношенням користь/ризик лікарського засобу. Просимо спеціалістів системи охорони здоров'я повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції.

Термін придатності.

4 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці для захисту від вологи у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 10 таблеток у блістері; по 3 або 10 блістерів у картонній коробці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

Стадафарм ГмбХ/Stadapharm GmbH.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Феодор-Лінен-Штрассе 35, 30625 Ганновер, Німеччина/Feodor-Lynen-Strasse 35, 30625 Hannover, Germany.

Заявник.

Амакса ЛТД/Амаха LTD.

Місцезнаходження заявника.

31 Джон Ісліп Стріт, Лондон SW1P 4FE, Велика Британія/31 John Islip Street, London SW1P 4FE, United Kingdom.