

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
16.06.2014 № 400
Реєстраційне посвідчення
№ UA/13659/01/01

ЗМІНИ ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
09.02.2016 № 77

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату

АРАЛЕТ
(ARALET)

Склад:

діюча речовина: letrozole;

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

допоміжні речовини: лактоза, моногідрат; целюлоза мікрокристалічна; крохмаль кукурудзяний; натрію крохмаль гліколят (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 L02B 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 (у першу чергу 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 з субодиницею цього ферменту – гемом цитохрому Р450, 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 % 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 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 в усіх пацієнток.

Летрозол – високоспецифічний інгібітор активності ароматази. Порухення 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. Таким чином, немає необхідності призначати глюкокортикоїди та 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 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. 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 та фолікулостимулюючого гормонів у плазмі крові, а також не було відзначено змін функцій 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 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 прийому 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/год). Було виявлено, що ізоферменти CYP3A4 і CYP2A6 цитохрому P450 здатні перетворювати летрозол на його метаболіти *in vitro*, проте їхня індивідуальна роль у кліренсі летрозолу *in vivo* точно не встановлена. Дослідження з вивчення лікарської взаємодії показали, що одночасне застосування летрозолу і циметидину, відомого як інгібітора лише ізоферменту 3A4, не спричиняло пригнічення кліренсу летрозолу, що дає можливість зробити висновок про важливу роль у загальному кліренсі *in vivo* ізоферменту 2A6. У ході цього дослідження відзначено незначне зниження показника AUC та підвищення C_{max} .

Утворення невеликої кількості інших, поки що не ідентифікованих метаболітів, а також виведення незміненого препарату з сечею і калом відіграють лише незначну роль у загальній елімінації летрозолу. Протягом 2 тижнів після введення здоровим 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 ($84,7 \pm 7,8$ % величини 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 з плазми крові становить приблизно 2 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.

Фармакокінетика в окремих групах пацієнтів. У ході 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 з сечею глюкуронідних кон'югатів його карбінолового метаболіту не змінювалося після одноразової дози 2,5 мг. Показники C_{max} , AUC та напіввиведення метаболітів не визначалися. У подібному дослідженні, проведеному за участю добровольців з різним станом функції печінки, було встановлено, що у хворих з помірно вираженим порушенням функції печінки (клас В за шкалою Чайлд-П'ю) середні величини площі під кривою «концентрація-час» (AUC) були на 37 % вищі, ніж у здорових добровольців, але залишалися у межах того діапазону значень, які спостерігалися в осіб без порушень функції печінки. При дослідженні фармакокінетики одноразової дози у 8 хворих з цирозом печінки та тяжким порушенням її функції (клас С за шкалою Чайлд-П'ю) було відзначено збільшення AUC на 95 % та періоду напіввиведення на 187 % порівняно з відповідними показниками у здорових добровольців. У зв'язку з тим, що у пацієнтів, які отримували добові дози від 5 мг до 10 мг/день, не спостерігалось збільшення показників токсичності, корекція дози у напрямку її зниження не обґрунтована, хоча таким пацієнтам потрібно перебувати під ретельним наглядом. Крім того, не було відзначено будь-якого впливу порушень функції нирок (розрахункові значення кліренсу креатиніну становили 20-50 мл/хв) або порушень функції печінки на концентрацію летрозолу у плазмі крові у 359 пацієток з поширеними формами раку молочної залози. Фармакокінетика летрозолу не залежить від віку 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 пацієток з 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.
- Тяжка печінкові недостатність (клас С за шкалою Чайлд-П'ю).
- Передопераційне застосування препарату, якщо статус рецепторів негативний або невідомий.
- 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.

На сьогодні клінічний досвід застосування препарату Аралет 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 концентрації 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 препарату Аралет (2,5 мг) і тамоксифену 20 мг один раз на добу призводило до зниження рівня летрозолу в плазмі крові в середньому на 38 %. Клінічний досвід, отриманий на підставі досліджень терапії другої лінії раку молочної залози, показує, що терапевтичний ефект лікування препаратом Аралет, як і частота виникнення небажаних реакцій, не збільшувалися, якщо летрозол застосовували одразу після тамоксифену. Механізм цієї взаємодії невідомий.

Лікарські засоби, системні концентрації яких в 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, клопідрогель). Субстрат з 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) у показали, що спільне застосування летрозолу і цих лікарських засобів не спричиняє клінічно значимої лікарської взаємодії.

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

Особливості застосування.

Немає відомостей про ефективність, що вказували б на можливість застосування летрозолу для лікування чоловіків із раком молочної залози.

Порушення функції нирок

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

Холестерин

Слід розглянути проведення моніторингу холестерину у сироватці крові. У ході дослідження із застосуванням ад'ювантного лікування повідомлялося про гіперхолестеринемію у 52,3 % пацієнтів що застосовували летрозол та у 28,6 % пацієнтів що застосовували тамоксифен. За критеріями оцінки ступеня тяжкості побічних реакцій (СТС) повідомлялося про гіперхолестеринемію 3-4 ступеня у 0,4 % пацієнтів у групі летрозолу та у 0,1 % пацієнтів у групі тамоксифену. Крім того, в ад'ювантній терапії, збільшення $\geq 1,5$ X ВМН загального холестерину (як правило, не натще) спостерігалось у пацієнтів що застосовували монотерапію та мали початковий рівень загального холестерину в сироватці крові в межах норми (тобто, $\leq 1,5$ X ВМН) у 151/1843 (8,2 %) в групі летрозолу проти 57/1840 (3,2 %) в групі тамоксифену. Застосування гиполипидемических препаратів було необхідно 25 % пацієнтів, що застосовували летрозол та 16 % пацієнтів, що застосовували тамоксифен.

Порушення функції печінки

У пацієнтів з тяжкою печінковою недостатністю (клас С за шкалою Чайлд-П'ю) системна експозиція та час напіввиведення летрозолу приблизно вдвічі довший, ніж у здорової людини. Такі хворі потребують більш уважного спостереження.

Вплив на кістки

Оскільки летрозол 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 ДЕХА-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.

За необхідності слід розпочати лікування остеопорозу, під час терапії летрозолом за пацієнтками необхідний ретельний нагляд.

Менопаузальний статус

У пацієнок з нез'ясованим менопаузальним статусом необхідно до початку лікування препаратом Аралет визначити рівні лютеїнізуючого гормону (ЛГ), фолікулоstimулюючого гормону (ФСГ) та/або естрадіолу. Приймати препарат Аралет повинні тільки жінки з постменопаузальним ендокринним статусом.

Порушення лабораторних показників

Дозозалежного впливу препарату Аралет на будь-які гематологічні або біохімічні показники не спостерігалось. Помірні зменшення кількості лімфоцитів, невизначеного клінічного значення, спостерігалися у деяких пацієнтів, що застосовували Аралет у дозі

2,5 мг. Таке зниження кількості лімфоцитів мало транзиторний характер приблизно у половини пацієнтів, що зазнали впливу. У двох пацієнтів що застосовували Аралет розвинулась тромбоцитопенія; взаємозв'язок із досліджуваним препаратом був нез'ясованим. Вихід пацієнтів із дослідження через порушення лабораторних показників, що були пов'язані із застосуванням препарату чи ні, був рідким.

Інші застереження

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

Препарат містить лактозу, тому його не слід призначати пацієнтам з рідкісними спадковими формами непереносимості галактози, дефіцитом лактази або синдромом глюкозо-галактозної мальабсорбції.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Жінки у перименопаузальному стані або жінки репродуктивного віку

Препарат Аралет слід застосовувати тільки жінкам з чітко встановленим постменопаузальним статусом. Існують постмаркетингові повідомлення про спонтанні аборти або вроджені аномалії у новонароджених, матері яких приймали препарат Аралет.

З огляду на повідомлення про поновлення функції яєчників у жінок на фоні 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 спричинити вроджені вади розвитку у разі його застосування під час вагітності. Результати досліджень на тваринах показали наявність репродуктивної токсичності. Препарат Аралет протипоказаний для застосування у період вагітності.

Годування груддю

Невідомо, чи екскретується летрозол та його метаболіти в грудне молоко людини. Ризик для новонародженого немовляти виключити не можна.

Препарат Аралет протипоказаний для застосування під час годування груддю.

Фертильність

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

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з 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, а також в окремих випадках сонливість, слід попереджати пацієнток про те, що при виникненні цих симптомів слід відмовитись від керування автотранспортом або роботи з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Дорослі, у т. ч. пацієнти 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 поки не настане рецидив 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 стосовно дозування.

Пацієнтки з порушенням функції печінки та/або нирок.

Для пацієнток з ураженням печінки від легкого до середнього ступеня (клас А та В за шкалою Чайлд-П'ю) або нирок (при кліренсі креатиніну ≥ 10 мл/хв) корекція дози препарату не потрібна. Наявні дані стосовно пацієнтів із нирковою недостатністю з кліренсом креатиніну < 10 мл/хв або тяжким порушенням функції печінки недостатні. Пацієнти з тяжким порушенням функції печінки (клас С за Чайлд-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 в межах клінічних досліджень.

Передозування.

Немає клінічного досвіду передозування. У ході клінічних досліджень найвищою одноразовою та багаторазовою дозами, які тестували у здорових добровольців, були відповідно 30 мг та 5 мг, до того ж доза 5 мг – найвища, яку досліджували у пацієнток у постменопаузальному віці із раком молочної залози. Усі ці дози добре переносилися. Відсутні клінічні дані щодо конкретної дози летрозолу, що може спричинити появу загрозливих для життя симптомів.

Лікування: підтримувальна та симптоматична терапія; регулярний моніторинг основних показників життєдіяльності організму. Специфічний антидот відсутній.

Побічні реакції.

Інфекції та інвазії: інфекції сечовидільної системи.

Доброякісні, злаякісні та нез'ясовані новоутворення, включаючи кісти та поліпи: біль у пухлинних вогнищах (тільки при метастатичному ураженні/неад'ювантному режимі).

З боку системи крові та лімфатичної системи: лейкопенія, тромбоцитопенія.

З боку імунної системи: ангіоедема, анафілактичні реакції.

Метаболічні порушення: гіперхолестеринемія, анорексія, підвищення апетиту, підвищення рівня холестерину у сироватці крові, загальні набряки, порушення метаболізму ліпідів.

З боку психіки: депресія, тривожність, нервозність, дратівливість.

З боку нервової системи: головний біль, запаморочення, сонливість, безсоння, погіршення пам'яті, дизестезія, парестезії, гіпостезії, порушення смакових відчуттів, інсульт, зап'ястковий тунельний синдром.

З боку органів зору: катаракта, подразнення ока, затьмарення зору, тромбоз сітківки, відшарування сітківки.

З боку серцево-судинної системи: відчуття серцебиття; тахікардія; тромбофлебіт, у тому числі тромбофлебіт поверхневих та глибоких вен; артеріальна гіпертензія, випадки серцевої ішемії; легенева емболія, артеріальний тромбоз, цереброваскулярний інфаркт, легенева гіпертензія, інсульт, аритмія, перикардит. При ад'ювантній терапії незалежно від причинного зв'язку у групах, де пацієнти приймали летрозол та тамоксифен, спостерігалися тромбоемболічні явища, стенокардія, інфаркт міокарда і серцева недостатність. Після стандартної ад'ювантної терапії тамоксифеном із тривалістю лікування 60 місяців для летрозолу та 37 місяців для плацебо відзначали такі побічні реакції для препарату та плацебо відповідно (виключаючи всі випадки переходу на прийом летрозолу): вперше діагностована стенокардія або погіршення її перебігу; стенокардія, що потребувала хірургічного втручання; інфаркт міокарда, тромбоемболічні порушення, інсульт/транзиторні порушення мозкового кровообігу.

З боку дихальної системи: задишка, кашель, інтерстиціальні захворювання легень.

З боку травного тракту: нудота, блювання, диспепсія, запор, діарея, абдомінальний біль, стоматит, сухість у роті.

З боку гепатобілярної системи: підвищення рівня печінкових ферментів, гепатит.

З боку шкіри та підшкірної клітковини: алопеція; посилене потовиділення; висипання, у тому числі еритематозні, плямисто-папульозні, псоріазоподібні та везикулярні; свербіж; сухість шкіри;

кропив'янка; токсичний епідермальний некроліз; мультиформна еритема, ангіоневротичний набряк.

З боку кістково-м'язової системи та сполучної тканини: артралгія, біль у м'язах, біль у кістках, остеопороз, переломи кісток, артрит, синдром «клацаючого пальця».

З боку сечовидільної системи та нирок: підвищена частота сечовипускання.

З боку репродуктивної системи: вагінальні кровотечі, виділення або сухість, біль у молочних залозах.

Загальні розлади та реакції: припливи, стомлюваність (включаючи астенію, нездужання), периферичний набряк, підвищення температури, сухість слизових оболонок, відчуття спраги, генералізований набряк.

Лабораторні показники: збільшення або зменшення маси тіла.

Термін придатності. 5 років.

Умови зберігання.

Не потребує спеціальних умов зберігання.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 10 таблеток у блістері із полівінілхлоридної плівки та фольги алюмінієвої, з маркуванням українською мовою.

По 3 блістери у картонній пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Генефарм СА

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

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

Заявник.

Алвоген ШККо С.ар.л.

Місцезнаходження заявника та його адреса місця провадження діяльності.

5, Руе Хайєнхафф, L-1736, Зеннінгерберг, Люксембург.

Дата останнього перегляду. 09.02.2016