

## **Состав**

*действующее вещество:* летрозол;

1 таблетка содержит летрозола 2,5 мг

*вспомогательные вещества:* лактоза моногидрат, крахмал кукурузный натрия крахмала (тип А); целлюлоза микрокристаллическая магния стеарат оболочка Опадрай II 85F32410 желтый: спирт поливиниловый; макрогол 3350; тальк титана диоксид (Е 171) железа оксид желтый (Е 172).

## **Лекарственная форма**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

*Основные физико-химические свойства:* круглые, двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой, таблетки желтого цвета, с однородной поверхностью и невредимыми краями.

## **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 специфической ингибирования фермента ароматазы можно достичь подавления биосинтеза эстрогенов в периферических тканях и в опухолевой ткани.

Летрозол подавляет ароматазы путем конкурентного связывания с субъединицей этого фермента - гемом цитохрома Р450, что приводит к снижению биосинтеза эстрогенов во всех тканях.

У здоровых женщин в постменопаузе однократная доза 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 75-78% 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 от 0,1 мг до 5 мг снижает уровень эстрадиола, эстрона и эстрона сульфата в плазме крови на 75-95% от исходного уровня. При применении препарата в дозе 0,5 мг и более во многих случаях концентрации эстрона и эстрона сульфата оказываются ниже предела чувствительности метода, используемого для определения гормонов. Это указывает на то, что с помощью 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 концентраций в плазме крови кортизола, альдостерона, 11-деоксикортизола, 17-гидроксипрогестерона, АКТГ, а также активности ренина не было обнаружено. Проведение теста стимуляции АКТГ через 6 и 12 недель терапии летрозолом в суточной дозе 0,1 мг, 0,25 мг, 0,5 мг, 1 мг, 2,5 мг и 5 мг не выявило какого-то 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 от 0,1 мг до 5 мг, изменений уровня андростендиона в плазме крови также не отмечено. Все это указывает на то, что блокада биосинтеза эстрогенов не приводит к накоплению андрогенов, являющихся предшественниками эстрогенов. У пациенток, получавших летрозол, не было отмечено изменений концентраций лютеинизирующего и фолликуло гормонов в плазме крови, а также не было отмечено изменений функций щитовидной железы, которую оценивали по уровням тиреотропного гормона Т4 и Т3.

## **Фармакокинетика**

*Всасывания.* Летрозол быстро и полностью всасывается из желудочно-кишечного тракта (средняя величина биодоступности составляет 99,9%). Пища

незначительно снижает скорость абсорбции (среднее значение времени достижения максимальной концентрации летрозолола в крови ( $t_{max}$ ) составляет 1 час при приеме лекарственного средства Летрозол-Виста 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») 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% от 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 превращающие летрозол на его метаболиты *in vitro*, однако их отдельно взятая роль в клиренсе летрозолола *in vivo* точно не установлена. Исследования лекарственного взаимодействия показали, что одновременное применение лекарственного средства Летрозол-Виста и циметидина, который является ингибитором только фермента 3A4, не вызывало угнетение клиренса летрозолола, что дает возможность сделать вывод о важной роли в общем клиренсе *in vivo* фермента 2A6. В ходе этого исследования отмечено незначительное снижение показателя AUC и повышение максимальной концентрации.

Образование небольшого количества других, пока не идентифицированных метаболитов, а также выведение неизмененного препарата с мочой и калом играют 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 ( $84,7 \pm 7,8\%$  от величины 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 составляет примерно 2-4 суток. После ежедневного приема 2,5 мг равновесная концентрация летрозола достигается в течение 2-6 недель, при этом она примерно в 7 раз выше, чем после однократного приема той же дозы. В то же время значение равновесной концентрации в 1,5-2 раза превышает то значение равновесной концентрации, которое можно было бы предсказать на основе расчетов, исходя из величин, зарегистрированных после приема однократной дозы препарата. Это указывает на то, что при ежедневном применении летрозола в дозе 2,5 мг его фармакокинетика имеет несколько нелинейный характер. Поскольку равновесная концентрация летрозола поддерживается во время лечения в течение длительного времени, можно сделать вывод о том, что накопление летрозола не происходит.

*Линейность / нелинейность.* Фармакокинетика летрозола 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 по сравнению с дозой 1,0 мг / сут. Таким образом, рекомендуемая доза 2,5 мг / сут может быть предельной дозой, при которой непропорциональность становится видимой, тогда как при применении дозы 5 мг / сут непропорциональность становится более выраженной. Непропорциональность дозы, вероятно, является результатом насыщения процессов метаболического вывода. Равновесные концентрации достигались через 1-2 месяца при применении всех исследуемых режимов дозирования (0,1-5,0 мг ежедневно).

*Фармакокинетика у отдельных групп пациентов.* В исследованиях, которые проводились с участием добровольцев с различным состоянием функции почек (24-часовой клиренс креатинина варьировал от 9 до 116 мл / мин), отмечалось, что фармакокинетика летрозола и выведение с мочой конъюгатов с глюкуроновой кислотой его карбинолового метаболита не менялись после однократной дозы 2,5 мг. Кроме того, в вышеупомянутом исследовании оценивали влияние нарушения функции почек на летрозол, 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

летрозоло 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 летрозоло на КК или ухудшение функции почек.

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

В подобном исследовании, проведенном с участием добровольцев с различным состоянием функции печени, было установлено, что у лиц с умеренно выраженным нарушением функции печени (класс В по шкале Чайлд-Пью) среднее значение площади под кривой «концентрация - время» (AUC) было на 37% выше, чем у здоровых лиц, но оставалось в пределах того диапазона значений, которые наблюдались у лиц 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% по сравнению с показателями у здоровых добровольцев. В связи с тем, что у пациентов, получавших суточные дозы от 5 мг до 10 мг / день, 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 летрозоло в плазме крови у 359 пациенток с распространенными формами рака молочной железы. Фармакокинетика летрозоло не зависит от возраста.

## **Показания**

- Адъювантная терапия гормонполозитивного инвазивного рака молочной железы на ранних стадиях у женщин в постменопаузальный период.
- Расширенная адъювантной терапии инвазивного рака молочной железы на ранних стадиях у женщин в постменопаузальный период, которым была проведена стандартная адъювантная терапия тамоксифеном в течение 5 лет.
- Терапия первой линии гормонзависимого распространенного рака молочной железы у женщин в постменопаузе.
- Лечение распространенных форм рака молочной железы у женщин в постменопаузе (природный или вызванной искусственно) после рецидива или прогрессирования заболевания, получавших предшествующую терапию

антиэстрогенов.

- Неоадьювантная 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 гормононегативным раком молочной железы не доказана.

## **Противопоказания**

- Повышенная чувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ.
- предменопаузальный эндокринный статус.
- Беременность.
- Кормление грудью.
- репродуктивный возраст пациентки.

## **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий**

Метаболизм летрозолола частично происходит при участии CYP2A6 и CYP3A4. Таким образом, на системное выведение летрозолола могут влиять лекарственные средства, влияющие на ферменты CYP3A4 и CYP2A6. Очевидно, метаболизм летрозолола имеет низкое сродство с CYP3A4, поскольку этот фермент не насыщается при концентрациях, в 150 раз больших, чем концентрации летрозолола, наблюдаемых в плазме крови в период равновесного состояния при типичных клинических условиях.

На сегодня клинический опыт применения препарата Летрозол-Виста в комбинации с эстрогенами или другими противораковыми препаратами, кроме тамоксифена, отсутствует. Тамоксифен, другие антиэстрогеновые препараты или эстрогеномисни 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 концентрации летрозолола в сыворотке крови.

Ингибиторы активности CYP3A4 и CYP2A6 могут снижать метаболизм летрозолола и, таким образом, повышать концентрации летрозолола в плазме крови.

Одновременное применение лекарственных средств, которые сильно угнетают эти ферменты (мощные ингибиторы CYP3A4 включают, но не ограничиваются: кетоконазол, итраконазол, вориконазол, ритонавир, кларитромицин и телитромицин; CYP2A6, например метоксален), может повышать экспозицию летрозоло. Поэтому пациенткам, которым показаны мощные ингибиторы CYP3A4 и CYP2A6, рекомендуется проявлять осторожность при их применении.

Лекарственные средства, которые могут снижать концентрации летрозоло в сыворотке крови.

Индукторы активности CYP3A4 могут повышать метаболизм летрозоло и, таким образом, снижать концентрацию летрозоло в плазме крови. Одновременное применение лекарственных средств, которые стимулируют CYP3A4 (например фенитоин, рифампицин, карбамазепин, фенобарбитал и зверобой продырявленный), может снижать экспозицию летрозоло. Поэтому пациенткам, которым показаны мощные индукторы CYP3A4, рекомендуется проявлять осторожность при их применении. Индукторы CYP2A6 неизвестны.

Одновременное применение лекарственного средства Летрозол-Виста (2,5 мг) и тамоксифена 20 мг один раз в сутки приводило к снижению уровня летрозоло в плазме крови в среднем на 38%. Клинический опыт, полученный на основании исследований терапии второй линии рака молочной железы, показывает, что терапевтический эффект лечения Летрозол-Виста, как и частота возникновения нежелательных реакций, не увеличивались, если Летрозол-Виста применяли сразу после тамоксифена. Механизм этого взаимодействия неизвестно.

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

In vitro летрозол подавляет изоферменты цитохрома P450 - CYP2A6 и умеренно CYP2C19, но клиническое значение этого явления неизвестно. Однако следует соблюдать осторожность при одновременном применении летрозоло и лекарственных средств, вывод которых в основном зависит от CYP2C19 и имеющих узкий терапевтический диапазон (таких как фенитоин, Клопидрогель). Субстрат с узким терапевтическим диапазоном для CYP2A6 неизвестен.

Исследование клинической 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 летрозоло) показали, что совместное применение препарата Летрозол-Виста 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-Виста для лечения пациенток с клиренсом креатинина  $<10$  мл / мин. Перед назначением лекарственного средства таким пациенткам следует взвесить потенциальный риск и ожидаемый эффект лечения.

### *Холестерин*

Следует рассмотреть целесообразность проведения мониторинга уровня холестерина в сыворотке крови. В ходе исследования с применением адъювантного лечения сообщалось о гиперхолестеринемии в 52,3% пациентов, применявших летрозол, и у 28,6% пациентов, применявших тамоксифен (по критериям оценки степени тяжести побочных реакций - СТС). Сообщалось о гиперхолестеринемии 3-4 степени у 0,4% пациентов в группе летрозола и в 0,1% пациентов в группе тамоксифена. Кроме того, при адъювантной терапии увеличение  $\geq 1,5 \times$  ВГН общего холестерина (как правило, не натошак) наблюдалось среди пациентов, которым применяли монотерапию и которые имели начальный уровень общего холестерина в сыворотке крови в пределах нормы (т.е.  $\leq 1,5 \times$  ВМН), в 151/1843 (8,2%) в группе летрозола против 57/1840 (3,2%) в группе тамоксифена. Применение гиполипидемических препаратов было необходимо 25% пациентов, которым применяли летрозол, и 16% пациентов, которым применяли тамоксифен.

### *Нарушение функции печени*

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

### *Влияние на кости*

Поскольку Летрозол-Виста является мощным препаратом, снижает концентрацию эстрогенов, при адъювантной и расширенной адъювантной терапии препаратами Летрозол-Виста 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 возникнуть (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 Летрозол-Виста определить уровни лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и / или эстрадиола. Принимать препарат Летрозол-Виста должны только женщины с постменопаузальным эндокринным статусом.

#### *Нарушение лабораторных показателей*

Дозозависимого влияния препарата Летрозол-Виста на любые гематологические или биохимические показатели не наблюдалось. Умеренные уменьшения количества лимфоцитов, неопределенного клинического значения, наблюдались у некоторых пациентов, применявших Летрозол-Виста в дозе 2,5 мг. Такое снижение количества лимфоцитов мало преходящий характер примерно у половины пациентов, подвергшихся воздействию. У двух пациентов применявших Летрозол-Виста развилась тромбоцитопения взаимосвязь с исследуемым препаратом был невыясненным. Выход пациентов из исследования из-за нарушения лабораторных показателей, которые были связаны с применением препарата или нет, был жидким.

#### *Оговорки*

Следует избегать одновременного применения Летрозол-Виста и тамоксифена, других антагонистов эстрогенов или эстрогеновмисных лекарственных средств, поскольку эти вещества могут нивелировать фармакологическое действие летрозола.

Поскольку таблетки содержат лактозу, препарат Летрозол-Виста не рекомендуется пациенткам с такими редкими наследственными проблемами, как непереносимость галактозы, тяжелая лактазная недостаточность или

малъабсорбция глюкозы-галактозы.

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

Летрозол-Виста имеет незначительное влияние на способность управлять автотранспортом и работать с механизмами. Поскольку при применении летрозола наблюдались утомляемость и головокружение, а также в редких случаях сообщалось о сонливости, рекомендуется быть осторожным при управлении автотранспортом или работе с механизмами.

### **Применение в период беременности или кормления грудью**

Женщины в перименопаузальном состоянии или женщины репродуктивного возраста

Летрозол-Виста следует применять только женщинам с четко определенным постменопаузальным статусом. Есть постмаркетинговые сообщения о спонтанные аборты или врожденные аномалии у новорожденных, матери которых принимали летрозол. Во время лечения летрозолом, несмотря на четко определенный постменопаузальный статус в начале лечения, врачу следует при необходимости обсудить с пациентом соответствующие меры контрацепции.

#### *Беременность*

Известно о единичных случаях врожденных дефектов (слияния половых губ, половые органы промежточного типа).

Летрозол-Виста может вызвать врожденные пороки развития при применении во время беременности. Исследования на животных репродуктивной токсичности. Применение лекарственного средства Летрозол-Виста во время беременности противопоказано.

#### *Кормление грудью*

Неизвестно, проникает летрозол и его метаболиты в грудное молоко. Невозможно исключить риск для новорожденных / младенцев во время кормления грудью. Применение препарата Летрозол-Виста во время кормления грудью противопоказано.

#### *Фертильность*

Фармакологическое действие летрозола связана со снижением выработки эстрогенов путем ингибирования ароматазы. У женщин в период перед

менопаузой ингибирования синтеза эстрогенов приводит к обратной реакции повышение уровня гонадотропина (ЛГ, ФСГ). В свою очередь, повышение уровня ФСГ стимулирует рост фолликулов и может вызвать овуляцию.

### **Способ применения и дозы**

Взрослые, в т. ч. пациенты пожилого возраста. Рекомендуемая доза летрозол составляет 2,5 мг 1 раз в сутки.

В условиях адъювантной и расширенной адъювантной терапии лечение летрозолом следует продолжать в течение 5 лет или до рецидива опухоли в зависимости от того, что наступит раньше.

У пациентов с метастатическим раком молочной железы или раком молочной железы на поздних стадиях лечения летрозолом следует продолжать до появления признаков прогрессирования опухоли.

В условиях адъювантной терапии следует также рассмотреть возможность последовательной схемы лечения (летрозол в течение 2 лет, затем тамоксифен в течение 3 лет).

В условиях неoadъювантной терапии лечения летрозолом следует продолжать от 4 до 8 месяцев с целью установления оптимального уменьшения опухоли. Если ответ на лечение не является достаточным, лечение летрозолом следует прекратить и запланировать хирургическое вмешательство и / или другие варианты лечения, которые следует обсудить с пациентом.

Для пациенток пожилого возраста коррекция дозы лекарственного средства не нужна.

#### *Пациентки с нарушениями функций печени и / или почек*

Коррекция дозы препарата Летрозол-Виста для пациентов с почечной недостаточностью с клиренсом креатинина  $\geq 10$  мл / мин не требуется. О случаях почечной недостаточности с клиренсом креатинина ниже 10 мл / мин имеющиеся ограниченные данные.

Коррекция дозы препарата Летрозол-Виста для пациентов с печеночной недостаточностью легкой и средней степени (класс А или В по Чайлд-Пью) не требуется. О случаях печеночной недостаточности тяжелой степени (класс С по Чайлд-Пью) имеются ограниченные данные. Пациенты с печеночной недостаточностью тяжелой степени (класс С по Чайлд-Пью) требуют тщательного наблюдения.

## *Способ применения*

Препарат Летрозол-Виста 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 принимать 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 предназначен для применения у детей. Безопасность и эффективность лечения Летрозол-Виста детей (в возрасте до 18 лет) не установлены. Имеющиеся данные ограничены, поэтому невозможно разработать рекомендации относительно дозирования.

## **Передозировка**

Сообщалось об отдельных случаях передозировки препарата Летрозол-Виста. Специфическое лечение по поводу передозировки неизвестно; лечение должно быть симптоматическим и поддерживающим.

## **Побочные реакции**

Частоту нежелательных реакций летрозола определяли преимущественно на основе данных, полученных в ходе клинических исследований.

Летрозол 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 адъювантную терапию тамоксифеном. почти в 1/3 пациенток, лечившихся летрозолом при метастатических и НЕОАДЪЮВАНТНАЯ состояниях, примерно у 75% пациентов при адъювантной назначении (обе группы принимали и летрозол, и тамоксифен; медиана лечебного периода составляла 60 месяцев) и почти у 80% пациентов при расширенной адъювантной терапии (и летрозол, и плацебо; медиана лечебного периода составляла 60 месяцев) наблюдались побочные реакции. Вообще побочные реакции, которые наблюдались, были преимущественно слабый или умеренно выраженный характер и в большинстве случаев были связаны с дефицитом эстрогенов. Чаше

всего в отчетах о клинических исследованиях упоминались побочные реакции в виде приливов, гиперхолестеринемии, артралгии, тошноты, усиленного потоотделения и утомляемости. К важным дополнительным нежелательных реакций, которые могут развиваться на фоне лечения летрозолом, 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, алоpecia или вагинальное кровотечение). Большинство нежелательных реакций наблюдались в первые несколько недель лечения.

Побочные реакции приведены по частоте проявления: очень часто > 10%, часто от > 1% до <10%, нечасто от > 0,1% до <1%, редко от > 0,01% до <0,1%, очень редко <0,01%, неизвестно: частоту невозможно оценить из имеющихся данных. Наиболее частые реакции приведены первыми.

Таблица 1

|                                                                                               |                                       |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|
| Инфекции и инвазии                                                                            |                                       |
| нечасто                                                                                       | Инфекция мочевыводящих путей          |
| Новообразования, доброкачественные, злокачественные и неопределенные (включая кисты и полипы) |                                       |
| нечасто                                                                                       | Боль в области опухоли <sup>1</sup>   |
| Со стороны крови и лимфатической системы                                                      |                                       |
| нечасто                                                                                       | лейкопения                            |
| Со стороны иммунной системы                                                                   |                                       |
| неизвестно                                                                                    | анафилактическая реакция              |
| Со стороны метаболизма и питания                                                              |                                       |
| очень часто                                                                                   | гиперхолестеринемия                   |
| часто                                                                                         | Снижение аппетита, повышение аппетита |
| Психические нарушения                                                                         |                                       |

|                            |                                                                                                                                                                                                     |
|----------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| часто                      | депрессия                                                                                                                                                                                           |
| нечасто                    | Тревожность (включая нервозность),<br>раздражительность                                                                                                                                             |
| Со стороны нервной системы |                                                                                                                                                                                                     |
| часто                      | Головная боль,<br>головокружение                                                                                                                                                                    |
| нечасто                    | Сонливость, бессонница,<br>нарушение памяти,<br>дизестезия (включая парестезии, гипестезия),<br>нарушение вкусовых ощущений, инсульт,<br>запястный туннельный синдром                               |
| Со стороны органов зрения  |                                                                                                                                                                                                     |
| нечасто                    | Катаракта, раздражение глаз, помутнение зрения                                                                                                                                                      |
| Со стороны сердца          |                                                                                                                                                                                                     |
| часто                      | Усиленное сердцебиение (1)                                                                                                                                                                          |
| нечасто                    | Тахикардия,<br>ишемические сердечные осложнения (в том числе возникновение или обострение стенокардии, стенокардия, требует хирургического вмешательства, инфаркт миокарда и миокардиальная ишемия) |
| Сосудистые нарушения       |                                                                                                                                                                                                     |
| очень часто                | приливы                                                                                                                                                                                             |
| часто                      | артериальная гипертензия                                                                                                                                                                            |
| нечасто                    | Тромбофлебит (в том числе тромбофлебит поверхностных и глубоких вен)                                                                                                                                |

|                                                                    |                                                                                                                      |
|--------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| редко                                                              | Легочная эмболия,<br>артериальный тромбоз,<br>инфаркт сосудов<br>головного мозга                                     |
| Со стороны дыхательных путей, грудной клетки и<br>средостения      |                                                                                                                      |
| нечасто                                                            | Одышка, кашель                                                                                                       |
| Со стороны желудочно-кишечного тракта                              |                                                                                                                      |
| часто                                                              | Тошнота, диспепсия <sup>1</sup> ,<br>запор, боль в животе,<br>диарея, рвота                                          |
| нечасто                                                            | Сухость во рту, стоматит<br><sup>1</sup>                                                                             |
| Со стороны печени и желчевыводящих путей                           |                                                                                                                      |
| нечасто                                                            | Повышение уровня<br>печеночных ферментов,<br>гипербилирубинемия,<br>желтуха                                          |
| неизвестно                                                         | гепатит                                                                                                              |
| Со стороны кожи и подкожной клетчатки                              |                                                                                                                      |
| очень часто                                                        | повышенное<br>потоотделение                                                                                          |
| часто                                                              | Алоpecia, сыпь (в том<br>числе эритематозные,<br>макулопапулезные,<br>псориазные и<br>везикулярные), сухость<br>кожи |
| нечасто                                                            | Зуд, крапивница                                                                                                      |
| неизвестно                                                         | Ангioneвротический<br>отек, токсический<br>эпидермальный некролиз,<br>мультиформная эритема                          |
| Со стороны опорно-двигательного аппарата и<br>соединительной ткани |                                                                                                                      |
| очень часто                                                        | артралгия                                                                                                            |

|                                                       |                                                                                    |
|-------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
| часто                                                 | Миалгия, боль в костях <sup>1</sup> ,<br>остеопороз, переломы<br>костей, артрит    |
| нечасто                                               | тендинит                                                                           |
| редко                                                 | разрыв сухожилия                                                                   |
| частота неизвестна                                    | Синдром «щелчок<br>пальца»                                                         |
| Со стороны почек и мочевыделительной системы          |                                                                                    |
| нечасто                                               | Повышение частоты<br>мочеиспускания                                                |
| Со стороны репродуктивной системы и молочных<br>желез |                                                                                    |
| часто                                                 | вагинальное<br>кровотечение                                                        |
| нечасто                                               | Вагинальные выделения,<br>вагинальная сухость, боль<br>в области молочных<br>желез |
| Общие нарушения и реакции в месте введения            |                                                                                    |
| очень часто                                           | Утомляемость (включая<br>астению, недомогание)                                     |
| часто                                                 | периферический отек,<br>боль в груди                                               |
| нечасто                                               | Генерализованный отек,<br>сухость слизистых<br>оболочек, жажда,<br>лихорадка       |
| Лабораторные и инструментальные исследования          |                                                                                    |
| часто                                                 | Повышение массы тела                                                               |
| нечасто                                               | Снижение массы тела                                                                |

1 Побочные реакции на лекарственное средство, о которых сообщалось только при метастатическом раке.

О некоторых побочных реакциях сообщалось со значительно отличной частотой в условиях адъювантной терапии. В таблицах ниже представлена информация о значимые различия летрозоло по сравнению с монотерапией тамоксифеном и летрозол-тамоксифеновою последовательной схеме лечения:

Таблица 2

Адъювантной терапии летрозолом сравнению с монотерапией тамоксифеном:  
побочные эффекты со значительно отличной частотой

| Нежелательные<br>побочные реакции             | Летрозол, частота<br>явлений              |                                                              | Тамоксифен, частота<br>явлений            |                                                              |
|-----------------------------------------------|-------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
|                                               | N = 2448                                  |                                                              | N = 2447                                  |                                                              |
|                                               | Во время<br>лечения<br>(медиана<br>5 лет) | В любое<br>время после<br>рандомизации<br>(медиана 8<br>лет) | Во время<br>лечения<br>(медиана<br>5 лет) | В любое<br>время после<br>рандомизации<br>(медиана 8<br>лет) |
| перелом костей                                | 10,2%                                     | 14,7%                                                        | 7,2%                                      | 11,4%                                                        |
| остеопороз                                    | 5,1%                                      | 5,1%                                                         | 2,7%                                      | 2,7%                                                         |
| тромбоэмболические<br>явления                 | 2,1%                                      | 3,2%                                                         | 3,6%                                      | 4,6%                                                         |
| инфаркт миокарда                              | 1,0%                                      | 1,7%                                                         | 0,5%                                      | 1,1%                                                         |
| Гиперплазия<br>эндометрия / рак<br>эндометрия | 0,2%                                      | 0,4%                                                         | 2,3%                                      | 2,9%                                                         |

Примечание. Во время лечения - включает 30 дней после приема последней дозы. В любое время - включая период последующего наблюдения после окончания или отмены исследуемого лечения.

Разница основывается на соотношении рисков и 95% доверительных интервалах.

Таблица 3

Последовательная схема лечения по сравнению с монотерапией летрозолом: побочные эффекты со значительно отличной частотой

|                                                          | монотерапия<br>летрозолом | Летрозол><br>тамоксифен | Тамоксифен><br>летрозол |
|----------------------------------------------------------|---------------------------|-------------------------|-------------------------|
| Побочные реакции                                         | N = 1535                  | N = 1527                | N = 1541                |
|                                                          | 5 лет                     | 2 года -> 3<br>года     | 2 года -> 3<br>года     |
| переломы костей                                          | 10,0 %                    | 7,7 %*                  | 9,7 %                   |
| Пролиферативные<br>расстройства со<br>стороны эндометрия | 0,7 %                     | 3,4 %**                 | 1,7 %**                 |
| гиперхолестеринемия                                      | 52,5 %                    | 44,2 %*                 | 40,8 %*                 |
| приливы                                                  | 37,6 %                    | 41,7 %**                | 43,9 %**                |
| вагинальное<br>кровотечение                              | 6,3 %                     | 9,6 %**                 | 12,7 %**                |

\* Значительно ниже, чем при монотерапии летрозолом.

\*\* Гораздо больше, чем при монотерапии летрозолом.

Примечание. Отчетный период включает период лечения или период в течение 30 дней после прекращения лечения.

*Описание отдельных побочных реакций*

Нежелательные реакции со стороны сердца

Во время адъювантной терапии наблюдались такие побочные эффекты летрозола и тамоксифена соответственно (при средней продолжительности лечения 60 месяцев плюс 30 дней): стенокардия, требует хирургического вмешательства (1,0% по сравнению с 1,0%); сердечная недостаточность (1,1% по сравнению с 0,6%); артериальная гипертензия (5,6% по сравнению с 5,7%); осложнения со стороны сосудов головного мозга / транзиторная ишемическая атака (2,1% по сравнению с 1,9%).

Во время расширенной адъювантной терапии с применением летрозола (средняя продолжительность лечения 5 лет) и плацебо (средняя продолжительность лечения 3 года) в соответствии наблюдались о таких побочных эффектах: стенокардия, требует хирургического вмешательства (0,8% по сравнению с 0,6%) возникновение или обострение стенокардии (1,4% по сравнению с 1,0%); инфаркт миокарда (1,0% по сравнению с 0,7%); тромбоэмболических осложнений \* (0,9% по сравнению с 0,3%); инсульт / транзиторная ишемическая атака \* (1,5% по сравнению с 0,8%).

Явления, отмеченные \*, имели статистически значимую разницу в двух группах лечения.

#### Нежелательные реакции со стороны опорно-двигательного аппарата

Данные по безопасности для опорно-двигательного аппарата, полученные во время адъювантной лечения, представлены в таблице 2.

Во время расширенной адъювантной терапии у значительно большего числа пациентов, получавших лечение летрозолом, возникали переломы костей или остеопороз (переломы костей 10,4% и остеопороз 12,2%) по сравнению с пациентами из группы, получавшей плацебо (5, 8% и 6,4% соответственно). Средняя продолжительность лечения с применением летрозола составляла 5 лет, с применением плацебо 3 года.

#### Сообщение о подозреваемых побочные реакции

Сообщение о подозреваемых побочные реакции после регистрации лекарственного средства является важным. Это позволяет вести мониторинг соотношения польза / риск применения лекарственного средства. Специалисты в области здравоохранения обязаны сообщать о любых случаях подозреваемых побочных реакций.

#### **Срок годности**

4 года.

**Условия хранения**

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 ° С.

Хранить в недоступном для детей месте.

**Упаковка**

По 10 таблеток в блистере. По 10 блистеров в пачке из картона.

**Категория отпуска**

По рецепту.

**Производитель**

Синдан Фарма С.Р.Л.

**Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности**

бул. Иона Михалаче, 11, сектор 1, 011171, Бухарест, Румыния.

**Источник инструкции**

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