

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
12.05.2016 № 436
Реєстраційне посвідчення
№ UA/4698/01/01

ЗМІНИ ВНЕСЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
07.10.2020 № 2280

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ЛЕТРОМАРА®
(LETROMARA)

Склад:

діюча речовина: letrozole;

1 таблетка містить летрозолу 2,5 мг у перерахуванні на 100 % речовину;

допоміжні речовини: лактози моногідрат, крохмаль кукурудзяний, целюлоза мікрокристалічна 101, гідроксипропілметилцелюлоза (15), натрію крохмальгліколят (тип А), магнію стеарат; склад плівкової оболонки: Sepifilm™ 050 (метилгідроксипропілцелюлоза, целюлоза мікрокристалічна, ацетильовані (або ацетати складних ефірів) моно- та дигліцериди), Sepisperse™ Dry 3214 Jaune (гідроксипропілметилцелюлоза, целюлоза мікрокристалічна, титану діоксид (Е 171), рибофлавін (Е 101)).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки круглої форми з двоопуклою поверхнею, вкриті плівковою оболонкою коричнювато-жовтого або оранжевато-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 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 з 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 субодиноцею цього ферменту – гемом цитохрому Р 450, що призводить до зниження біосинтезу естрогенів у всіх тканинах.

У здорових жінок у постменопаузі одноразова доза летрозолу, яка становить 0,1 мг або 0,5 мг, або 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 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 з 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 фолікулоstimулюючого гормонів у плазмі крові, а також не було відзначено змін функцій 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») 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 % від 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 є меншим за величину печінкового кровотоку (приблизно 90 л/год). Було виявлено, що перетворення летрозолу на його метаболіт здійснюється під впливом ізоферментів CYP3A4 і CYP2A6 цитохрому P 450. 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. 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 до дози 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 до дози збільшення показника AUC. При застосуванні щоденних доз 2,5 та 5 мг значення AUC збільшилося приблизно у 3,8 та 12 разів замість 2,5 та 5 разів відповідно при порівнянні з дозою 1,0 мг/добу. Таким чином, рекомендована доза 2,5 мг/добу може бути граничною дозою, при якій непропорційність стає видимою, тоді як при застосуванні дози 5 мг/добу непропорційність стає більш вираженою. Непропорційність дози, імовірно, 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. У дослідженнях, які проводили з участю добровольців з різним станом функції нирок (24-годинний кліренс креатиніну варіював від 9 до 116 мл/хв), відзначалося, що після одноразового прийому летрозолу у дозі 2,5 мг його фармакокінетика не змінювалась. Корекція дози пацієнтам з порушенням функції нирок (кліренс креатиніну ≥ 10 мл/хв) не потрібна. Інформація стосовно пацієнтів з тяжким порушенням функції нирок (кліренс креатиніну < 10 мл/хв) обмежена.

В осіб 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 осіб, але залишалися у межах того діапазону значень, які спостерігалися в осіб без порушень функції печінки. При дослідженні фармакокінетики одноразової дози у хворих на цироз печінки та з тяжкими порушеннями її функції (клас С за шкалою Чайлд-П'ю) було відзначено збільшення AUC на 95 % та $t_{1/2}$ на 187 % відповідно порівняно з показниками у здорових добровольців. Таким чином, у пацієнок з раком молочної залози та тяжким порушенням функції печінки очікуються більш високі рівні летрозолу, ніж у пацієнок без тяжкої дисфункції печінки. Отже, препарат Летромара® слід з обережністю застосовувати пацієнткам з тяжким порушенням функції печінки, зважаючи на співвідношення користь/ризик для кожної окремої пацієнтки. У зв'язку з тим, що у пацієнтів, які отримували добові дози від 5 мг до 10 мг/добу, не спостерігалось збільшення показників токсичності, корекція дози у напрямку її зниження не обґрунтована, хоча таким пацієнтам потрібно перебувати під ретельним наглядом лікарів. 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 пацієнок з поширеними формами раку молочної залози. Фармакокінетика летрозолу не залежить від віку.

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.
- Неoad'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 з гормононегативним раком молочної залози не доведена.

Противопоказання.

- Підвищена чутливість до активної речовини або до будь-якого іншого компонента препарату.
- Ендокринний статус, характерний для передменопаузального періоду.
- Жінки репродуктивного віку.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Метаболізм летрозолу частково відбувається з 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 ненасичується при концентраціях у 150 разів більших, ніж концентрації летрозолу, що спостерігаються у плазмі крові у період рівноважного стану за типових клінічних умов.

На даний час 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 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 летрозолу (2,5 мг) і тамоксифену 20 мг 1 раз на добу призводило до зниження рівня летрозолу у плазмі крові в середньому на 38 %. Клінічний досвід, отриманий на підставі досліджень терапії другої лінії раку молочної залози, показує, що терапевтичний ефект лікування летрозолом, 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 P 450 – 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, клопідрогел). 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) 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.

Порушення функції нирок

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

Холестерин

У ході дослідження із застосуванням ад'ювантного лікування повідомлялося про гіперхолестеринемію у пацієнтів, які застосовували летрозол.

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 Летромара® є потужним препаратом, що знижує концентрацію естрогенів, під час ад'ювантної та розширеної ад'ювантної терапії у жінок з остеопорозом та/або переломами в анамнезі або тих, хто має підвищений ризик розвитку остеопорозу, необхідно оцінити мінеральну щільність кісткової тканини до початку лікування, протягом лікування та після завершення лікування летрозолом. 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.

Менопаузальний статус

У пацієток з нез'ясованим менопаузальним статусом необхідно до початку лікування препаратом Летромара® визначити рівні лютеїнізуючого гормону (ЛГ), фолікулостимулюючого гормону (ФСГ) та/або естрадіолу. Приймати препарат Летромара® слід тільки жінкам з постменопаузальним ендокринним статусом.

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, які застосовували летрозол у 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 був нез'ясованим. Вихід пацієнтів із дослідження через порушення лабораторних показників, що були пов'язані із застосуванням препарату чи ні, був рідкісним.

Інші застереження

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

Препарат містить лактозу, тому пацієнтам з рідкісними спадковими формами непереносимості галактози, недостатністю лактази або синдромом глюкозо-галактозної мальабсорбції не можна застосовувати препарат.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Жінки у перименопаузальному стані або жінки репродуктивного віку

Препарат Летромара® слід застосовувати тільки жінкам з 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 тлі лікування летрозолом, незважаючи на чіткий постменопаузальний статус на початку терапії, лікар за потреби повинен обговорити з пацієнткою адекватні протизаплідні засоби.

Вагітність

На основі досвіду застосування летрозолу людям, що включає окремі випадки вроджених вад (зрощення губ, зовнішні статеві органи проміжного типу), відомо, що летрозол може спричинити вроджені вади розвитку у разі його застосування у період вагітності. Результати

досліджень на тваринах показали наявність репродуктивної токсичності. Препарат Летромара® протипоказаний для застосування у період вагітності.

Годування груддю

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

Препарат Летромара® протипоказаний для застосування у період 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, у свою чергу, стимулює ріст фолікулів, що може індукувати овуляцію.

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

Вплив летрозолу на здатність керувати транспортними засобами та працювати з механізмами незначний. Оскільки при лікуванні летрозолом у хворих спостерігалися загальна слабкість і запаморочення, а також в окремих випадках сонливість, рекомендується обережність під час керування автотранспортом або роботи зі складними механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Дорослі, у т.ч. пацієнти літнього віку. Рекомендована доза Летромари® становить 2,5 мг 1 раз на добу. В ад'ювантній та розширеній ад'ювантній терапії лікування препаратом Летромара® повинно тривати протягом 5 років або поки не настане рецидив захворювання. Хворим із метастазами терапію препаратом Летромара® слід продовжувати, поки 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 неад'ювантного лікування терапію препаратом Летромара® слід продовжувати протягом 4-8 місяців, щоб досягнути оптимального зменшення пухлини. Якщо відповідь на лікування недостатня, слід припинити терапію препаратом Летромара® і призначити планове хірургічне втручання та/або обговорити з пацієнткою варіанти подальшого лікування.

Для пацієнток літнього віку корекція дози препарату не потрібна.

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

Пацієнтки з порушеннями функцій 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

Препарат Летромара® 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 застосовувати дітям, оскільки ефективність та безпеку застосування летрозолу для цієї категорії пацієнтів не вивчали в межах клінічних досліджень.

Передозування.

Повідомлялося про поодинокі випадки передозування летрозолу.

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

Побічні реакції.

Загальний огляд профілю безпеки

Летрозол загалом добре переносився у всіх дослідженнях як терапія першої і другої лінії при лікуванні поширеного раку молочної залози, як ад'ювантна терапія раку молочної залози на ранніх стадіях і як розширена ад'ювантна терапія раку молочної залози у жінок, які раніше одержували стандартну ад'ювантну терапію тамоксифеном. Взагалі побічні реакції, які спостерігалися, мали переважно слабкий або помірно виражений характер і у більшості випадків були пов'язані з дефіцитом естрогенів. Найчастіше у звітах про клінічні дослідження згадувалися побічні реакції у вигляді припливів, гіперхолестеринемії, артралгії, нудоти, посиленого потовиділення та підвищеної втомлюваності. До важливих небажаних реакцій, що можуть розвиватися на тлі 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). Багато побічних явищ можуть бути зумовлені природними фармакологічними наслідками дефіциту естрогенів (наприклад припливи, алопеція чи вагінальна кровотеча). Більшість небажаних реакцій спостерігалися у перші кілька тижнів лікування.

Інфекції та інвазії: інфекції сечовидільної системи.

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

З боку крові та лімфатичної системи: лейкопенія.

З боку імунної системи: анафілактичні реакції.

Метаболічні порушення та розлади харчування: гіперхолестеринемія, анорексія, підвищення апетиту.

З боку психіки: депресія, тривожність (включаючи нервозність), дратівливість.

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

З боку органів зору: катаракта, подразнення ока, затуманення зору.

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

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

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

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

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

З боку шкіри та підшкірної клітковини: посилене потовиділення, алопеція, висипання (включаючи еритематозні, макулопапульозні, псоріатичні та везикулярні висипання), сухість шкіри, свербіж, кропив'янка, токсичний епідермальний некроліз, мультиформна еритема, ангіоневротичний набряк.

З боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини: артралгія, біль у м'язах, біль у кістках⁽¹⁾, остеопороз, переломи кісток, артрит, синдром «клацаючого пальця».

З боку сечовидільної системи та нирок: підвищена частота сечовипускання.

З боку репродуктивної системи та молочних залоз: вагінальна кровотеча, вагінальні виділення або сухість, біль у молочних залозах.

Загальні розлади та реакції у місці введення: підвищена втомлюваність (включаючи астенію, нездужання), периферичний набряк, підвищення температури, сухість слизових оболонок, відчуття спраги, генералізований набряк.

Дослідження: збільшення маси тіла, зменшення маси тіла.

(1) тільки при лікуванні метастатичного ураження.

Термін придатності. 4 роки.

Не застосовувати препарат після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 10 таблеток у блістері. По 3 блістери у пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

АТ «Фармак».

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Україна, 04080, м. Київ, вул. Кирилівська, 74.

Дата останнього перегляду. 07.10.2020.