

ლეტრომარა

LETROMARA

შემადგენლობა:

მოქმედი ნივთიერება: letrozole

1 ტაბლეტი შეიცავს 2,5 მგ ლეტროზოლს ნივთიერების 100%-ზე გადაანგარიშებით;

დამხმარე ნივთიერებები: ლაქტოზის მონოჰიდრატი, კარტოფილის სახამებელი, მიკროკრისტალური ცელულოზა 101, ჰიდროქსიპროპილმეთილცელულოზა (15), ნატრიუმის სახამებელგლიკოლატი (ტიპი A), მაგნიუმის სტეარატი;

აპკიანი გარსის შემადგენლობა: Sepifilm™ 050 (მეთილჰიდროქსიპროპილცელულოზა, მიკროკრისტალური ცელულოზა, აცეტილირებული (ან რთული ეთერების აცეტატები) მონო და დიგლიცერიდები), Sepisperse™ Dry 3214 Jaune (ჰიდროქსიპროპილმეთილცელულოზა, მიკროკრისტალური ცელულოზა, ტიტანის დიოქსიდი (E 171), რიბოფლავინი (E101).

წამლის ფორმა: აპკის გარსით დაფარული ტაბლეტები.

ძირითადი ფიზიკურ-ქიმიური თვისებები: მრგვალი ფორმის ტაბლეტები ორმაგ ამოზრცული ზედაპირით, დაფარული მოყავისფრო-ყვითელი ან ფორთოხლისფერ-ყვითელი ფერის აპკის გარსით.

ფარმაცოთერაპიული ჯგუფი: ჰორმონალური თერაპიისთვის გამოყენებული საშუალებები. ჰორმონების ანტაგონისტები და ანალოგიური საშუალებები. არომატაზის ინდიკატორები, ლეტროზოლი.

ATX კოდი: L02B G04

ფარმაცოლოგიური თვისებები:

ფარმაცოდინამიკა:

ლეტროზოლი - არომატაზის არასტეროიდული ინჰიბიტორი (ესტროგენის ბიოსინთეზის ინჰიბიტორი); სიმსივნის საწინააღმდეგო პრეპარატი.

იმ შემთხვევებში, როდესაც სიმსივნური ქსოვილის ზრდა დამოკიდებულია ესტროგენების რაოდენობაზე, მათ მიერ განპირობებული სტიმულირებადი ზემოქმედების მოცილება წარმოადგენს სიმსივნის ზრდის დათრგუნვის წინაპირობას.

პოსტმენოპაუზაში მყოფ ქალებში ესტროგენები უპირატესულად წარმოიქმნება არომატაზის ფერმენტის მონაწილეობით, რომელიც თირკმელზედა ჯირკვლებში სინთეზირებულ ანდროგენებს (პირველ რიგში ანდროსტენდიონი და ტესტოსტერონი) გარდაქმნის ესტრონად (E1) და ესტრადიოლად (E2). ამიტომ არომატაზის ფერმენტის სპეციფიური ინჰიბიციის დახმარებით შესაძლებელია მიღწეული იქნეს ესტროგენების ბიოსინთეზის დათრგუნვა პერიფერიულ ქსოვილებში და სიმსივნურ ქსოვილებში.

ლეტროზოლი თრგუნავს არომატაზას ამ ფერმენტის სუბერთეულთან - P450 ციტოქრომის გემთან დაკავშირების გზით, რაც იწვევს ესტროგენების ბიოსინთეზის დაქვეითებას ყველა ქსოვილში.

პოსტმენოპაუზის მქონე ჯანსაღ ქალებში ლეტროზოლის ერთჯერადი დოზა, რომელიც შეადგენს 0,1 მგ-ს, 0,5 მგ-ს ან 2,5 მგ-ს, ამცირებს, ამცირებს ესტროლის და ესტრადიოლის დონეს სისხლის შრატში (საწყის დონესთან შედარებით) 75-78% და 78%-ით, შესაბამისად. მაქსიმალური დაწევა მიიღწევა 48-78 საათის შემდეგ.

პოსტმენოპაუზის და სარძევე ჯირკვლის კიბოს გავრცელებული ფორმის მქონე ქალებში ლეტროზოლის 0.1 მგ-დან 5 მგ-მდე დოზით ყოველდღიური გამოყენება ამცირებს ესტრადიონის, ესტროლის და ესტროლის სულფატის დონეს სისხლის პლაზმაში საწყისი დონიდან 75-95%-ით. პრეპარატის 0.5 მგ და მეტი დოზით გამოყენების დროს, უმეტეს შემთხვევებში ესტრონისა და ესტრონის სულფატის კონცენტრაციები აღმოჩნდება იმ მეთოდის მგრძნობელობის საზღვრებს ქვემოთ, რომელიც გამოიყენება ჰორმონების განსაზღვრისთვის. ეს მიუთითებს იმ ფაქტზე, რომ პრეპარატის მოცემული დოზების დახმარებით მიიღწევა ესტროგენების სინთეზის უფრო გამოსატული დათრგუნვა. ესტროგენების სუპრესია შენარჩუნებული იქნა მკურნალობის განმავლობაში ყველა პაციენტში.

ლეტროზოლი - არომატაზის აქტიურობის მაღალსპეციფიური ინჰიბიტორი. თირკმელზედა ჯირკვლებში სტეროიდული ჰორმონების სინთეზის დარღვევა არ არის გამოვლენილი. პოსტმენოპაუზის მქონე პაციენტებში, რომლებსაც უტარდებოდათ ლეტროზოლით თერაპია სადღეღამისო დოზით 0,1-5 მგ, კორტიზოლის, ალდოსტერონის, 11-დეოქსიკორტიზოლის, 17-ჰიდროქსიპროგესტერონის, ადრენოკორტიკოტროპული ჰორმონის (აკტპ) სისხლის პლაზმაში კონცენტრაციების, აგრეთვე რენინის კლინიკურად მნიშვნელოვანი ცვლილებები გამოვლენილი არ იყო. ლეტროზოლის 0.1 მგ, 0,25 მგ, 0,5 მგ, 1 მგ, 2,5 მგ და 5 მგ სადღეღამისო დოზით თერაპიის 6-12 კვირის შემდეგ აკტპ-სთან სტიმულაციის ტესტის ჩატარებისას არ იქნა გამოვლენილი ალდოსტერონის ან კორტიზოლის სინთეზის შესამჩნევი დაქვეითება. ამგვარად, არ არსებობს გლუკოკორტიკოიდების და მინერალოკორტიკოიდების დანიშვნის საჭიროება.

პოსტმენოპაუზის მქონე ჯანსაღ ქალებში ლეტროზოლის 0.1 მგ, 0.5 მგ და 2.5 მგ დოზით ერთჯერადად მიღების შემდეგ არ იქნა გამოვლენილი ანდროგენების (ანდროსტენდიონის და ტესტოსტერონის) კონცენტრაციების ცვლილებები სისხლის პლაზმაში. პოსტმენოპაუზის მქონე პაციენტებში, რომლებიც იღებდნენ ლეტროზოლის სადღეღამისო დოზას 0.1 მგ-დან 5 მგ-მდე, ასევე არ არის შემჩნეული ანდროსტენდიონის დონის ცვლილება სისხლის პლაზმაში. ეს ყველაფერი მიუთითებს მასზე, რომ ესტროგენების ბიოსინთეზის ბლოკადა არ იწვევს ანდროგენების დაგროვებას, რომლებიც წარმოადგენენ ესტროგენების წინამორბედებს. ლეტროზოლის მიმღებ პაციენტებში არ იქნა შემჩნეული ლუტეინიზირებადი და ფოლიკულოსტიმულირებადი ჰორმონების სისხლის პლაზმაში კონცენტრაციების ცვლილება, ასევე არ იყო შემჩნეული ფარისებრი ჯირკვლის ფუნქციის ცვლილება, რომლებიც ფასდებოდა T_4 და T_3 თირეოტროპული ჰორმონების დონის მიხედვით.

ფარმაკოკინეტიკა

შეწოვა: ლეტროზოლი სწრაფად და სრულად შეიწოვება კუჭ-ნაწლავური ტრაქტიდან (ბიოხელმისაწვდომობის საშუალო სიდიდე შეადგენს 99.9%-ს). საკვები უმნიშვნელო დონით ამცირებს აბსორბციის სიჩქარეს (სისხლში ლეტროზოლის მაქსიმალური კონცენტრაციის მიღწევის დროის საშუალო მნიშვნელობა (t_{max}) შეადგენს 1 საათს ლეტროზოლის უზმოზე მიღებისას და 2 საათს საკვებთან ერთად მიღებისას; სისხლში ლეტროზოლის მაქსიმალური კონცენტრაციის საშუალო მნიშვნელობა (C_{max}) შეადგენს 129 ± 20.3 ნმოლ/ლ-ს უზმოზე მიღებისას და $98,7 \pm 18,6$ ნმოლ/ლ-ს საკვებთან ერთად მიღებისას), თუმცა ლეტროზოლის შეწოვების დონე (მრუდის ქვეშ ფართის მიხედვით შეფასებისას - «კონცენტრაცია - დრო») არ იცვლება. შეწოვების სიჩქარის უმნიშვნელო ცვლილებები ფასდება, როგორც კლინიკური მნიშვნელობის არმქონე, ამიტომ ლეტროზოლი შეიძლება გამოყენებული იყოს საკვების მიღების მიუხედავად.

განაწილება: ლეტროზოლის დაკავშირება სისხლის პლაზმის ცილებთან შეადგენს დაახლოებით 60%-ს (უპირატესულად ალბუმინთან-55%-ს). ლეტროზოლის კონცენტრაცია ერითროციტებში - თითქმის 80% სისხლის პლაზმაში მისი დონისგან. ^{14}C -მონიშნული ლეტროზოლის 2,5 მგ-ს მიღების შემდეგ რადიოაქტიურობის დაახლოებით 82% სისხლის პლაზმაში მოდიოდა უცვლელი აქტიური ნივთიერების წილზე. ამიტომ ლეტროზოლის მეტაბოლიტების სისტემური ზემოქმედება უმნიშვნელოა. ლეტროზოლი სწრაფად და ფართოდ ნაწილდება ქსოვილებში. თანასწორობის მდგომარეობის პერიოდში განაწილების სავარაუდო მოცულობა აღწევს დაახლოებით $1,87 \pm 0,47$ ლ/კგ-ს.

მეტაბოლიზმი და გამოყოფა. ლეტროზოლი მნიშვნელოვან დონეზე მეტაბოლიზირდება ფარმაკოლოგიურად არააქტიური კარბინოლის მეტაბოლიტის წარმოქმნით -ელიმინაციის ძირითადი გზა.

ლეტროზოლის მეტაბოლური კლირენსი (CL_m) შეადგენს 2,1 ლ-ს საათში, რაც ღვიძლში სისხლის მიმოქცევის სიდიდეზე ნაკლებია (დაახლოებით 90 ლ/სთ). გამოვლენილი იქნა, რომ ლეტროზოლის მის მეტაბოლიტად გარდაქმნა ხორციელდება P450 ციტოქრომის CYP3A4 და CYP2A6 იზოფერმენტების ზემოქმედების ქვეშ. სხვა, ჯერჯერობით არაიდენტიფიცირებული მეტაბოლიტების წარმოქმნას, ასევე, უცვლელი პრეპარატის შარდთან და განავალთან ერთად გამოყოფა მხოლოდ უმნიშვნელო როლს თამაშობენ ლეტროზოლის საერთო ელიმინაციაში. მენოპაუზის მქონე ჯანსაღ ვოლონტიორებში ^{14}C -მონიშნული ლეტროზოლის 2,5 მგ-ს შეყვანიდან 2 კვირის განმავლობაში შარდში აღმოჩენილი იქნა $88,2 \pm 7,6\%$ რადიოაქტიურობა, ხოლო განავალში - $3.8 \pm 0.9\%$. რადიოაქტიურობის 75%, გამოვლენილი შარდში 216 საათამდე პერიოდში (ლეტროზოლის დოზის $84,7 \pm 7,8\%$), მოდიოდა კარბინოლის მეტაბოლიტის გლუკურონიდულ კონიუგატებზე, თითქმის 9% - ორ სხვა არაიდენტიფიცირებულ მეტაბოლიტზე და 6% - უცვლელ ლეტროზოლზე.

სისხლის პლაზმიდან ნახევრად გამოყოფის სავარაუდო საბოლოო პერიოდი შეადგენს დაახლოებით 2-4 დღელამეს. 2,5 მგ პრეპარატის ყოველდღიურად მიღების შემდეგ თანასწორი კონცენტრაცია მიიღწევა 2-6 კვირის განმავლობაში, ამასთან იგი დაახლოებით 7-ჯერ უფრო

მაღალია, ვიდრე იგივე დოზის ერთჯერადად მიღების შემდეგ. ამავდროულად კონცენტრაციის მნიშვნელობა 1,5-2-ჯერ აჭარბებს იმ თანასწორი კონცენტრაციის მნიშვნელობას, რომლის გამოცნობაც შესაძლებელი იქნებოდა გამოთვლის გზით, გამომდინარე პრეპარატის ერთჯერადი დოზის მიღების შემდეგ რეგისტრირებული სიდიდეებიდან. ეს მიუთითებს მასზე, რომ ლეტროზოლის 2,5 დოზის ყოველდღიურად მიღების შემდეგ მის ფარმაკოკინეტიკას გააჩნია რამდენადმე არაწრფივი ხასიათი. ვინაიდან ლეტროზოლის თანასწორი კონცენტრაცია ნარჩუნდება ხანგრძლივი პერიოდის განმავლობაში მკურნალობის დროს, შეგვიძლია გავაკეთოთ დასკვნა, რომ ლეტროზოლის დაგროვება არ ხდება.

წრფივობა/ არაწრფივობა. ლეტროზოლის ფარმაკოკინეტიკა იყო დოზის პროპორციული 10 მგ-მდე ერთჯერადი პერორალური დოზის მიღების შემდეგ (დოზების დიაპაზონი 0,01 მგ-დან 30 მგ-მდე), ასევე 1,0 მგ-მდე ყოველდღიური დოზების შემდეგ (დოზების დიაპაზონი 0,1-დან 5 მგ-მდე). 30 მგ ერთჯერადი პერორალური დოზის მიღების შემდეგ შეიმჩნეოდა უმნიშვნელო, თუმცა დოზის პროპორციულზე მეტი, AUC მაჩვენებლის მომატება. 2,5 და 5 მგ ყოველდღიური დოზების მიღების შემდეგ AUC მნიშვნელობა გაიზარდა დაახლოებით 3,8 და 12-ჯერ მეტად 2,5 და 5-ჯერის ნაცვლად, შესაბამისად, 1,0 მგ/დღეღამეში დოზასთან შედარებით. ამგვარად, რეკომენდირებული დოზა 2,5 მგ დღეღამეში შეიძლება იყოს ზღვრული დოზა, რომლის დროსაც არაპროპორციულობა ხდება შესამჩნევად, როდესაც დღეღამეში 5 მგ-ს გამოყენებისას არაპროპორციულობა ხდება უფრო გამოხატული. დოზების არაპროპორციულობა, შესაძლებელია, არის მეტაბოლური გამოყოფის პროცესების გაჯერების შედეგი. თანასწორი კონცენტრაციები მიიღწეოდა 1-2 თვის შემდეგ დოზირების ყველა გამოკვლეული რეჟიმის დროს (0.1-5.0 მგ ყოველდღიურად).

ფარმაკოკინეტიკა პაციენტთა ცალკე ჯგუფებში: კვლევებში, რომლებიც ტარდებოდა თირკმლის ფუნქციის სხვადასხვა მდგომარეობის მქონე ვოლონტიორების მონაწილეობით (კრეატინინის 24 საათიანი კლირენსი ვარიირებდა 9-დან 116 მლ/წთ-მდე), აღინიშნებოდა, რომ ლეტროზოლის 2,5 მგ დოზით ერთჯერადად მიღების შემდეგ მისი ფარმაკოკინეტიკა არ იცვლებოდა. გარდა ამისა, ზემოთაღნიშნულ კვლევებში ფასდებოდა თირკმლის ფუნქციის დარღვევის ზემოქმედება ლეტროზოლზე, კოვარიანტის ანალიზი შესრულებული იქნა ორი საბაზისო კვლევის მონაცემების საფუძველზე (კვლევები AR/BC2 და AR/BC3). კრეატინინის გამოთვლილმა კლირენსმა (კვლევების დიაპაზონი AR/BC2-ში: 19-187 მლ/წთ; AR/BC3 კვლევაში: 10-180 მლ/წთ) არ აჩვენა სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი კავშირი ლეტროზოლის მინიმალურ დონესთან სისხლის პლაზმაში თანასწორი მდგომარეობის დროს (C_{min}). გარდა ამისა, სარძევე ჯირკვლის მეტასტაზური კიბოს მეორე ხაზის მკურნალობის AR/BC2 და AR/BC3 კვლევებმა აჩვენეს კრეატინინის კლირენსზე ან თირკმლის ფუნქციის გაუარესებაზე ლეტროზოლის ნეგატიური ზემოქმედების არარსებობა.

დოზის კორექცია თირკმლის ფუნქციის დარღვევის მქონე პაციენტებისთვის (კრეატინინის კლირენსი ≥ 10 მლ / წთ) არ არის საჭირო. ინფორმაცია თირკმლის ფუნქციის მძიმე დარღვევის მქონე პაციენტების შესახებ (კრეატინინის კლირენსი < 10 მლ / წთ) შეზღუდულია.

თირკმლის ზომიერად დარღვეული ფუნქციის მქონე პაციენტებში (B კლასი ჩაილდ-პიუს სკალის მიხედვით) მრუდის ქვეშ ფართის საშუალო სიდიდეები „კონცენტრაცია-დრო“ (AUC) 37%-ით მეტი

იყო, ვიდრე ჯანსაღ ადამიანებში, მაგრამ რჩებოდა მნიშვნელობების იმ დიაპაზონის ფარგლებში, რომელიც შეიმჩნეოდა პირებთან ღვიძლის ფუნქციის დარღვევის გარეშე. ღვიძლის ციროზის და ღვიძლის ფუნქციის მძიმე დარღვევების მქონე (კლასი C ჩაილდ-პიუს სკალის მიხედვით) ავადმყოფებში ერთჯერადი დოზის ფარმაკოკინეტიკის კვლევის დროს შემჩნეული იქნა AUC-ის მომატება 95%-ით და $t_{1/2}$ 187%-ით შესაბამისად, ჯანსაღ ვოლონტიორებში არსებულ მაჩვენებლებთან შედარებით. ამგვარად, სარძევე ჯირკვლის კიბოს და ღვიძლის ფუნქციის რთული დარღვევების მქონე პაციენტებში მოსალოდნელია ლეტროზოლის უფრო მაღალი დონეები, ვიდრე იმ პაციენტებში, რომლებსაც არ აქვთ ღვიძლის რთული დისფუნქცია. ამგვარად, პრეპარატი ლეტრომარა სიფრთხილით უნდა მიიღონ ღვიძლის ფუნქციის რთული დარღვევების მქონე პაციენტებმა, ყოველი ცალკეული პაციენტისთვის სარგებლის/ რისკის თანაფარდობის გათვალისწინებით. ვინაიდან პაციენტებში, რომლებიც იღებდნენ 5 მგ-დან 10 მგ-მდე დღეღამეში, არ შეიმჩნეოდა ტოქსიკურობის მაჩვენებლების მომატება, დოზის კორექცია მისი შემცირების მხრივ არ არის დასაბუთებული, თუმცა ასეთი პაციენტები უნდა იმყოფებოდნენ ექიმების ზედმიწევნითი მეთვალყურეობის ქვეშ. გარდა ამისა, არ იქნა გამოვლენილი თირკმლის ფუნქციების დარღვევის (კრეატინინის კლირენსის საანგარიშო მნიშვნელობები შეადგენდა 20-50 მლ/წთ-ს) ან ღვიძლის ფუნქციის დარღვევის რაიმე ზემოქმედება სისხლის პლაზმაში ლეტროზოლის კონცენტრაციაზე სარძევე ჯირკვლის კიბოს გავრცელებული ფორმების მქონე პაციენტებში. ლეტროზოლის ფარმაკოკინეტიკა არ არის დამოკიდებული ასაკზე.

კლინიკური მახასიათებლები

ჩვენებები

- პოსტმენოპაუზის პერიოდში მყოფ ქალებში სარძევე ჯირკვლის ჰორმონოპოზიტიური ინვაზიური კიბოს ადიუვანტური თერაპია ადრეულ სტადიებზე
- პოსტმენოპაუზის პერიოდში მყოფ ქალებში სარძევე ჯირკვლის ინვაზიური კიბოს ადიუვანტური თერაპია ადრეულ სტადიებზე, რომლებსაც უტარდებოდათ სტანდარტული ადიუვანტური თერაპია ტამოქსიფენით 5 წლის განმავლობაში;
- პოსტმენოპაუზის პერიოდში მყოფ ქალებში სარძევე ჯირკვლის ჰორმონდამოკიდებული გავრცელებული კიბოს პირველი ხაზის თერაპია.
- პოსტმენოპაუზის პერიოდში მყოფ ქალებში სარძევე ჯირკვლის კიბოს გავრცელებული ფორმების (ბუნებრივი ან ხელოვნურად გამოწვეული) მკურნალობა, დაავადების რეციდივის ან პროგრესირების შემდეგ, რომლებიც წინასწარ იღებდნენ თერაპიას ანტიესტროგენებით.
- ნეoadიუვანტური თერაპია პოსტმენოპაუზის პერიოდში მყოფ ქალებში, რომლებსაც აქვთ სარძევე ჯირკვლის ჰორმონოპოზიტიური HER-2- ნეგატიური კიბო და რომლებსაც არ უხდებათ ქიმიოთერაპია და არ არის ნაჩვენები ქირურგიული ჩარევა.

პრეპარატის ეფექტურობა სარძევე ჯირკვლის ჰორმონონეგატიური კიბოს მქონე პაციენტებისთვის არ არის დამტკიცებული.

უკუჩვენებები

- მომატებული მგრძნობელობა პრეპარატის აქტიური ნივთიერების ან რომელიმე სხვა კომპონენტის მიმართ.
- მენოპაუზის წინა პერიოდისთვის დამახასიათებელი ენდოკრინული სტატუსი
- ორსულობა, ძუძუთი კვების პერიოდი.
- უკუნაჩვენებია რეპროდუქციულ ასაკში მყოფი ქალების მიერ გამოყენებისთვის.

ურთიერთქმედება სხვა სამკურნალო საშუალებებთან და ურთიერთქმედების სხვა სახეები

ლეტროზოლის მეტაბოლიზმი ნაწილობრივ ხდება CYP2A6 და CYP3A4-ის მონაწილეობით. ამგვარად, ლეტროზოლის სისტემურ გამოყოფაზე შეიძლება იმოქმედონ სამკურნალო საშუალებები, რომლებიც მოქმედებენ CYP2A6 და CYP3A4 ფერმენტებზე. აშკარაა, რომ ლეტროზოლის მეტაბოლიზმს გააჩნია დაბალი მსგავსება CYP3A4-თან, ვინაიდან ეს ფერმენტი არ იკერება 150-ჯერ მეტი კონცენტრაციების დროს, ვიდრე ლეტროზოლის კონცენტრაციები, რომლებიც შეიმჩნევა სისხლის პლაზმაში თანასწორი მდგომარეობის პერიოდში, ტიპური კლინიკური პირობების დროს.

მოცემული დროისთვის არ არსებობს ლეტროზოლის ესტროგენებთან ან კიბოს საწინააღმდეგო სხვა პრეპარატებთან, გარდა ტამოქსიფენის, კომბინაციით გამოყენების კლინიკური გამოცდილება. ტამოქსიფენმა, სხვა ანტიესტროგენულმა პრეპარატებმა ან ესტროგენის შემცველმა სამკურნალო საშუალებებმა შეიძლება მოახდინონ ლეტროზოლის ფარმაკოლოგიური მოქმედების ნიველირება. გარდა ამისა, დამტკიცებულია, რომ ლეტროზოლის და ტამოქსიფენის ერთდროულად გამოყენების შემთხვევაში არსებითად მცირდება ლეტროზოლის კონცენტრაციები პლაზმაში. უნდა მოერიდოთ ლეტროზოლის ტამოქსიფენთან, ესტროგენების სხვა ანტაგონისტებთან ან ესტროგენებთან ერთად გამოყენებას.

სამკურნალო საშუალებები, რომლებსაც შეუძლიათ გაზარდონ ლეტროზოლის კონცენტრაციები სისხლის შრატში:

CYP2A6 და CYP3A4 აქტიურობის ინჰიბიტორებს შეუძლიათ შეამცირონ ლეტროზოლის მეტაბოლიზმი და ამგვარად გაზარდონ ლეტროზოლის კონცენტრაციები სისხლის პლაზმაში. იმ სამკურნალო საშუალებების ერთდროულად მიღებამ, რომლებიც ძლიერ რთგუნავენ ამ ფერმენტებს (CYP3A4 ძლიერი ინჰიბიტორები მოიცავს, შეუზღუდავად: კეტოკონაზოლს, იტრაკონაზოლს, ვორიკონაზოლს, რიტონავირს, კლარიტრომიცინს და ტელიტრომიცინს; CYP2A6 (მაგ. მეტოქსალენი), შეიძლება გაზარდოს ლეტროზოლის ექსპოზიცია. ამიტომ პაციენტებისთვის, რომლებისთვისაც ნაჩვენებია CYP2A6 და CYP3A4 ძლიერი ინჰიბიტორები, რეკომენდირებულია გამოიჩინონ სიფრთხილე მათი გამოყენების დროს.

სამკურნალო საშუალებები, რომლებსაც შეუძლიათ შეამცირონ ლეტროზოლის კონცენტრაციები სისხლის შრატში:

CYP3A4 აქტიურობის ინდუქტორებს შეუძლიათ გაზარდონ ლეტროზოლის მეტაბოლიზმი და ამგვარად შეამცირონ ლეტროზოლის კონცენტრაცია სისხლის პლაზმაში. იმ სამკურნალო საშუალებების ერთდროულად მიღებამ, რომლებიც ახდენენ CYP3A4 სტიმულირებას (მაგ.

ფენიტოინი, რიფამპიცინი, კარბამაზეპინი, ფენობარბიტალი და ჩვეულებრივი კრაზანა), შეიძლება შეამციროს ლეტროზოლის ექსპოზიცია. ამიტომ პაციენტებისთვის, რომლებსაც ნაჩვენებია CYP3A4 ძლიერი ინდუქტორები, რეკომენდებულია გამოიჩინონ სიფრთხილე მათი გამოყენების დროს. CYP2A6 ინდუქტორები ცნობილი არ არის.

ლეტროზოლის (2,5 მგ) და ტამოქსიფენის 20 მგ-ს დღეღამეში ერთხელ ერთდროულად მიღება იწვევდა სისხლის პლაზმაში ლეტროზოლის დონის შემცირებას საშუალოდ 38%-ით. კლინიკური გამოცდილება, მიღებული სარძევე ჯირკვლის კიბოს მეორე ხაზის თერაპიის გამოკვლევების საფუძველზე, გვიჩვენებს, რომ ლეტროზოლით მკურნალობის თერაპიული ეფექტი, ისევე, როგორც არასასურველი რეაქციების წარმოქმნის სიხშირე, არ იზრდებოდა, თუ ლეტროზოლი გამოყენებული იყო დაუყოვნებლივ ტამოქსიფენის შემდეგ. ამ ურთიერთქმედების მექანიზმი უცნობია.

სამკურნალო საშუალებები, რომელთა სისტემურ კონცენტრაციებს სისხლის შრატში შეიძლება შეიცვალოს ლეტროზოლის ზემოქმედების ქვეშ:

In vitro ლეტროზოლი თრგუნავს ციტოქრომ P450 – CYP2A6 და ზომიერად CYP2C19 იზოფორმენტებს, თუმცა ამ მოვლენის კლინიკური მნიშვნელობა უცნობია. მიუხედავად ამისა, გვმართებს სიფრთხილე ლეტროზოლის და იმ სამკურნალო საშუალებების ერთდროულად მიღების დროს, რომელთა გამოყოფა ძირითადად დამოკიდებულია CYP2C19-ზე და რომლებსაც გააჩნიათ ვიწრო თერაპიული დიაპაზონი (როგორიცაა ფენიტოინი, კლოპიდოგრელი). სუბსტრატი ვიწრო თერაპიული დიაპაზონით CYP2A6-სთვის უცნობია.

ციმეტიდითთან (CYP2C19 და CYP3A4 ცნობილი სპეციფიკური ინჰიბიტორი) და ვარფარინთან (მგრძნობიარე სუბსტრატი CYP2C9-სთვის ვიწრო თერაპიული დიაპაზონით, რომელსაც ხშირად იყენებენ, როგორც თანმხლებ პრეპარატს ლეტროზოლის მიზნობრივი პოპულაციისთვის) კლინიკური ურთიერთქმედების კვლევებმა გვიჩვენეს, რომ ლეტროზოლის გამოყენება ამ სამკურნალო საშუალებებთან ერთად არ იწვევს წამლების კლინიკურად მნიშვნელოვან ურთიერთქმედებას.

ამ კლინიკური კვლევების ბაზის დათვალიერებამ არ გამოავლინა ხშირად დანიშნულ სხვა სამკურნალო საშუალებებთან კლინიკურად მნიშვნელოვანი ურთიერთქმედების მტკიცებულებები.

გამოყენების განსაკუთრებულობები

თირკმლის ფუნქციის დარღვევები

არ არსებობს მონაცემები <10 მლ/წთ კრეატინინის კლირენსის მქონე პაციენტების სამკურნალოდ გამოყენების შესახებ. ასეთი პაციენტებისთვის პრეპარატის დანიშვნამდე გასათვალისწინებელია პოტენციური რისკისა და მკურნალობისგან მოსალოდნელი ეფექტის თანაფარდობა.

ქოლესტერინი

განსახილველია სისხლის შრატში ქოლესტერინის მონიტორინგის განხორციელება. ადიუვანტური მკურნალობის კვლევების მსვლელობისას მოხსენებული იქნა

ჰიპერქოლესტერინემიის შესახებ პაციენტთა 52,3%-თან, რომლებიც იღებდნენ ლეტროზოლს, და პაციენტთა 28,6%-თან, რომლებიც იღებდნენ ტამოქსიფენს. მოხსენებული იქნა 3-4 ხარისხის ჰიპერქოლესტერინემიის შესახებ [გვერდითი რეაქციების სიმძიმის ხარისხის კრიტერიუმების მიხედვით (CTC)] 0,4% პაციენტებთან ლეტროზოლის ჯგუფში და 0.1% პაციენტებთან. გარდა ამისა, ადიუვანტური თერაპიის დროს საერთო ქოლესტერინის $\geq 1,5 \times$ ზღვრულ მნიშვნელობას (როგორც წესი, უზმოზე) შეიმჩნეოდა მონოთერაპიის მიმდებარე პაციენტებში და გააჩნდათ საერთო ქოლესტერინის საწყისი დონე სისხლის შრატში ნორმის ფარგლებში (ანუ $< 1,5 \times$ ზღვრულ მნიშვნელობას) 151/1843 (8,2%) ლეტროზოლის ჯგუფში 57/1840-თან (3,2%) შედარებით ტამოქსიფენის ჯგუფში. ჰიპოლიპიდემიური პრეპარატების გამოყენება საჭირო იყო პაციენტთა 25%-თან, რომლებიც იღებდნენ ლეტროზოლს, და პაციენტთა 16%-თან, რომლებიც იღებდნენ ტამოქსიფენს.

ღვიძლის ფუნქციის დარღვევები

ღვიძლის რთული უკმარისობის მქონე პაციენტებში (კლასი C ჩაილდ-პიუს სკალის მიხედვით) ლეტროზოლის სისტემური ექსპოზიცია და ნახევრად გამოყოფის დრო დაახლოებით ორჯერ უფრო ხანგრძლივია, ვიდრე ჯანმრთელ ადამიანში. ასეთ ავადმყოფებს ესაჭიროებათ მეტი მეტაბოლური მხარდაჭერა.

ზემოქმედება ძვლებზე

ვინაიდან ლეტრომარა წარმოადგენს ძლიერ პრეპარატს, რომელიც ამცირებს ესტროგენების კონცენტრაციას ადიუვანტური და გაფართოებული ადიუვანტური თერაპიის დროს ანამნეზში მოტენილობის ან ოსტეოპოროზის მქონე, და/ან ოსტეოპოროზის განვითარების მომავალში რისკის მქონე ქალებში, ლეტროზოლით მკურნალობის დაწყებამდე, მკურნალობის მსვლელობისას და მკურნალობის შემდეგ აუცილებელია ძვლოვანი ქსოვილის მინერალური სიმკვრივის შეფასება. ადიუვანტური მკურნალობის პირობებში ასევე გასათვალისწინებელია თანმიმდევრული თერაპიის სქემის გამოყენების შესაძლებლობა (ლეტროზოლი 2 წლის განმავლობაში შემდეგ ტამოქსიფენის მიღებაზე გადასვლით 3 წლის განმავლობაში), პაციენტის უსაფრთხოების პროფილის მიხედვით.

მენოპაუზის სტატუსი

მენოპაუზის დაუდგენელი სტატუსის მქონე პაციენტებში ლეტრომარას პრეპარატი მკურნალობის დაწყებამდე საჭიროა ლუტეინიზირებადი ჰორმონის (ლჰ), ფოლიკულოსტიმულირებადი ჰორმონის (ფსჰ) და/ან ესტროდიოლის დონეების განსაზღვრა. პრეპარატი ლეტრომარა უნდა მიიღონ მხოლოდ პოსტმენოპაუზის ენდოკრინული სტატუსის მქონე ქალებმა.

ტენდინიტი და მყესების გაწყვეტა

შესაძლებელია (იშვიათად) ტენდინიტი და მყესების გაწყვეტა. აუცილებელია პაციენტების ზედმძიწვევითი კვლევა და შესაბამისი ზომების მიღება (მაგალითად, იმობილიზაცია) დაზიანებულ მყესებთან დაკავშირებით.

ლაბორატორიული მაჩვენებლების დარღვევები

არ შეიმჩნეოდა ლეტროზოლის დოზაზე დამოკიდებული ზემოქმედება რაიმე ჰემატოლოგიურ ან ბიოქიმიურ მაჩვენებლებზე. განუსაზღვრელი კლინიკური მნიშვნელობის ლიმფოციტების რაოდენობის ზომიერი შემცირება შეიმჩნეოდა ზოგიერთ პაციენტში, რომელიც იღებდა ლეტროზოლს 2,5 მგ დოზით. ლიმფოციტების ასეთი რაოდენობით შემცირებას გააჩნდა ტრანზიტორული ხასიათი დაახლოებით პაციენტთა ნახევარში, რომლებმაც დაექვემდებარეს ზემოქმედებას. ლეტროზოლის მიმღებ ორ პაციენტს განუვითარდა თრომბოციტოპენია; ურთიერთკავშირი გამოკვლეულ პრეპარატთან დადგენილი არ იქნა. პაციენტის გასვლა კვლევიდან ლაბორატორიული მაჩვენებლების დარღვევის გამო, რომელიც იყო ან არ იყო დაკავშირებული პრეპარატის გამოყენებასთან, იშვიათად ხდებოდა.

სხვა გაფრთხილებები

უნდა მოერიდოთ პრეპარატი ლეტრომარას და ტამოქსიფენის, ესტროგენების სხვა ანტაგონისტების ან ესტროგენის შემცველი სამკურნალო საშუალებების ერთდროულად მიღებას, ვინაიდან ამ საშუალებებმა შეიძლება მოახდინონ ლეტროზოლის ფარმაცოლოგიური მოქმედების ნიველირება.

ლეტრომარა შეიცავს ლაქტოზას. თუ თქვენ დადგენილი გაქვთ ზოგიერთი შაქრის აუტანლობა, ამ სამკურნალო საშუალების გამოყენებამდე მიმართეთ ექიმს კონსულტაციისთვის.

გამოყენება ორსულობის ან ძუძუთი კვების დროს

პერიმენოპაუზის პერიოდში მყოფი ან რეპროდუქციული ასაკის ქალები.

პრეპარატი ლეტრომარა უნდა მიიღონ მხოლოდ პოსტმენოპაუზის მკაფიოდ დადგენილი სტატუსის მქონე ქალებმა. არსებობს შეტყობინებები სპონტანური მუცლის მოშლის ან ახალშობილებში თანდაყოლილი ანომალიების შესახებ, რომელთა დედეები იღებდნენ ლეტროზოლს.

თუ გავითვალისწინებთ ქალებში საკვერცხეების ფუნქციის განსახლების შესახებ შეტყობინებებს ლეტროზოლით მკურნალობის ფონზე, თერაპიის დასაწყისში მკაფიო პოსტმენოპაუზის სტატუსის მიუხედავად, საჭიროების შემთხვევაში ექიმმა უნდა შეათანხმოს პაციენტთან ადეკვატური ჩასახვის საწინააღმდეგო საშუალებები.

ორსულობა

თუ გავითვალისწინებთ ლეტროზოლის გამოყენების გამოცდილებას ადამიანების მიერ, რომელიც მოიცავს თანდაყოლილი მანკების ცალკეულ შემთხვევებს (ტუჩების შეხორცება, შუალედური ტიპის გარეგანი სასქესო ორგანოები), ცნობილია, რომ ლეტროზოლს შეუძლია გამოიწვიოს განვითარების თანდაყოლილი დეფექტები მისი ორსულობის დროს გამოყენების შემთხვევაში. ცხოველებში გამოყენების კვლევების შედეგებმა აჩვენეს რეპროდუქციული ტოქსიკურობის არსებობა. პრეპარატი ლეტრომარა უკუნაჩვენებია ორსულობის პერიოდში გამოყენებისთვის.

ძუძუთი კვება

უცნობია, გამოიყოფა თუ არა ლეტროზოლი და მისი მეტაბოლიტები ადამიანის რძეში. არ შეიძლება გამოირიცხოს რისკი ახალშობილისთვის.

პრეპარატი ლეტრომარა უკუნაჩვენებია ძუძუთი კვების პერიოდში გამოყენებისთვის.

ფერტილურობა

ლეტროზოლის ფარმაკოლოგიურ მოქმედებას წარმოადგენს ესტროგენის პროდუცირების შემცირება არომატაზის ინჰიბირების გზით. პრემენოპაუზის პერიოდში, ქალებში ესტროგენის სინთეზის ინჰიბირება იწვევს გონადოტროპინების (ლჰ, ფსჰ) დონეების შესაბამის მომატებას. ფსჰ-ს დონის მომატება, თავის მხრივ, ახდენს ფოლიკულების ზრდის სტიმულირებას, რასაც შეიძლება მოჰყვეს ოვულაციის ინდუცირება.

ავტოტრანსპორტის ან სხვა მექანიზმების მართვის დროს სიჩქარეზე ზემოქმედების უნარი:

ლეტროზოლის ზემოქმედება სატრანსპორტო საშუალებების მართვისა და მექანიზმებთან მუშაობის უნარზე უმნიშვნელოა. ვინაიდან ლეტროზოლით მკურნალობისას ავადმყოფებთან შეიმჩნეოდა საერთო სისუსტე და თავბრუსხვევა, ასევე ცალკე შემთხვევაში ძილიანობა, რეკომენდირებულია სიფრთხილე ავტოტრანსპორტის მართვის ან რთული მექანიზმებთან მუშაობის დროს.

გამოყენების მეთოდი და დოზები

დიდები, მათ შორის ხანდაზმული ასაკის პაციენტები. ლეტრომარას რეკომენდირებული დოზაა 2,5 მგ დღეღამეში ერთხელ. ადიუვანტური და გაფართოებული ადიუვანტური თერაპიის დროს პრეპარატით მკურნალობა უნდა გრძელდებოდეს 5 წელი ან სანამ არ დადგება დაავადების რეციდივი. მეტასტაზების მქონე ავადმყოფებთან ლეტრომარას პრეპარატით თერაპია უნდა გრძელდებოდეს მანამ, სანამ არ გახდება აშკარა დაავადების პროგრესირების ნიშნები. ადიუვანტური მკურნალობის პირობებში ასევე გასათვალისწინებელია თანმიმდევრული თერაპიის სქემის გამოყენების შესაძლებლობა (ლეტროზოლი 2 წლის განმავლობაში შემდეგ ტამოქსიფენის მიღებაზე გადასვლით 3 წლის განმავლობაში).

ნეოადიუვანტური მკურნალობის პირობებში პრეპარატი ლეტრომარათი თერაპია უნდა გრძელდებოდეს 4-8 თვის განმავლობაში, რათა მიღწეული იყოს სიმსივნის ოპტიმალური შემცირება. თუ მკურნალობაზე პასუხი არასაკმარისია, უნდა შეწყვიტოს თერაპია პრეპარატით ლეტრომარა და დანიშნოს გეგმიური ქირურგიული ჩარევა ან განიხილოს პაციენტთან შემდგომი მკურნალობის ვარიანტები.

ხანდაზმული ასაკის პაციენტებისთვის პრეპარატის დოზის კორექცია არ არის საჭირო.

არ გამოიყენოთ პრეპარატი ბავშვების სამკურნალოდ. ბავშვებში ლეტროზოლის გამოყენების უსაფრთხოება და ეფექტურობა დადგენილი არ არის. არსებული მონაცემები შეზღუდულია, ამიტომ შეუძლებელია დოზირების შესახებ რეკომენდაციების შემუშავება.

ღვიძლის და/ან თირკმლის ფუნქციის დარღვევების მქონე პაციენტები. მსუბუქიდან საშუალო ხარისხის ღვიძლის დაზიანების (კლასი A და B ჩაილდ-პიუს სკალის მიხედვით) ან თირკმლის დაზიანების (კრეატინინის კლირენსი ≥ 10 მლ/წთ) მქონე პაციენტებისთვის პრეპარატის დოზის კორექცია არ არის საჭირო. მონაცემები, რომლებიც არსებობს თირკმლის უკმარისობის მქონე პაციენტებში კრეატინინის კლირენსით <10 მლ/წთ ან ღვიძლის ფუნქციის რთული დარღვევების მქონე პაციენტებში, საკმარისი არ არის. ღვიძლის ფუნქციის რთული დარღვევების მქონე პაციენტებს (კლასი C ჩაილდ-პიუს მიხედვით) ესაჭიროებათ ზედმიწევნითი მეთვალყურეობა.

გამოყენების მეთოდი

პრეპარატი ლეტრომარა გამოყენებული უნდა იყოს პერორალურად საკვების მიღების მიუხედავად, ვინაიდან საკვები არ ახდენს გავლენას პრეპარატის აბსორბციის დონეზე.

გამოტოვებული დოზა უნდა მიიღოთ დაუყოვნებლივ, როგორც კი პაციენტს იგი გაახსენდება. თუმცა, თუ პაციენტს იგი გაახსენდება შემდეგი დოზის გამოყენებამდე ცოტა ხნით ადრე (2-3 საათით ადრე) გამოტოვებული დოზა უნდა გამოტოვოთ და მიიღოთ შემდეგი დოზა გრაფიკის თანახმად. არ უნდა მიიღოთ ორმაგი დოზა, ვინაიდან რეკომენდირებული 2,5 მგ-ზე მეტი სადღეღამისო დოზის მიღების დროს შეიმჩნეოდა პროპორციულზე მაღალი სისტემური ექსპოზიცია.

ბავშვები

პრეპარატი არ უნდა იყოს გამოყენებული ბავშვების მიერ, ვინაიდან პაციენტთა ამ კატეგორიისთვის ლეტროზოლის გამოყენების უსაფრთხოება და ეფექტურობა არ იყო შესწავლილი კლინიკური კვლევების ფარგლებში.

დოზის გადაჭარბება

მოხსენებული იქნა ლეტროზოლის დოზის გადაჭარბების ერთეული შემთხვევების შესახებ.

სპეციფიური მკურნალობა დოზის გადაჭარბების გამო არ არის ცნობილი; მკურნალობა უნდა იყოს სიმპტომური და დამხმარე.

გვერდითი რეაქციები

უსაფრთხოების პროფილის ზოგადი მიმოხილვა

ლეტროზოლის არასასურველი რეაქციების სიხშირეს უპირატესულად განსაზღვრავდნენ კლინიკური კვლევების მსვლელობისას მიღებული მონაცემების საფუძველზე.

ლეტროზოლი ზოგადად კარგად იყო გადატანილი ყველა კვლევაში, როგორც პირველი და მეორე ხაზის თერაპია სარძევე ჯირკვლის გავრცელებული კიბოს მკურნალობის დროს, როგორც სარძევე ჯირკვლის კიბოს ადიუვანტური თერაპია ადრეულ სტადიებზე და როგორც სარძევე ჯირკვლის კიბოს გაფართოებული ადიუვანტური თერაპია იმ ქალებში, რომლებიც ადრე იღებდნენ სტანდარტულ ადიუვანტურ თერაპიას ტამოქსიფენით.

პაციენტთა თითქმის 1/3-თან, რომლებიც მკურნალობდნენ ლეტროზოლით მეტასტაზური და ნეოადიუვანტური მდგომარეობის დროს, პაციენტთა დაახლოებით 75%-თან ადიუვანტური დანიშნულების დროს (ორივე ჯგუფი იღებდა ლეტროზოლსაც და ტამოქსიფენსაც, სამკურნალო პერიოდის მედიანა შეადგენდა 60 თვეს) და პაციენტთა დაახლოებით 80%-თან გაფართოებული ადიუვანტური თერაპიის დროს (ლეტროზოლიც და პლაცებოც, სამკურნალო პერიოდის მედიანა შეადგენდა 60 თვეს) შეიმჩნეოდა გვერდითი რეაქციები. ზოგადად შემჩნეულ გვერდით რეაქციებს უპირატესულად ჰქონდათ სუსტი ან ზომიერად გამოხატული ხასიათი და უმეტესობა შემთხვევაში დაკავშირებული იყო ესტროგენების დეფიციტთან. კლინიკური კვლევების შესახებ მოხსენებებში ყველაზე ხშირად აღნიშნული იქნა გვერდითი რეაქციები მოქცევის, ჰიპერქოლესტერინემიის, ართრალგიის, გულისრევის, გაძლიერებული ოფლდენის და მომატებული დაღლილობის სახით. მნიშვნელოვან არასასურველ რეაქციებს, რომლებიც შეიძლება განვითარდეს ლეტროზოლით მკურნალობის ფონზე, ასევე მიეკუთვნება ისეთი მოვლენები საყრდენ-სამოდრო აპარატის მხრივ, როგორიცაა ოსტეოპოროზი და/ან ძვლების მოტეხილობა, ასევე მოვლენები გულსისხლძარღვთა სისტემის მხრივ (მათ შორის ცერებროვასკულარული და თრომბოემბოლიური მოვლენები). ბევრი გვერდითი მოვლენა შეიძლება განპირობებული იყოს ესტროგენების დეფიციტის ბუნებრივი ფარმაცოლოგიური მოვლენებით (მაგ. მოქცევები, ალოპეცია ან ვაგინალური სისხლდენები). არასასურველი რეაქციების უმეტესობა შეიმჩნეოდა მკურნალობის რამდენიმე პირველ კვირაში. ამ არასასურველი რეაქციებისთვის სიხშირის კატეგორია აღწერილია ცხრილში 1.

გვერდითი მოვლენები მითითებულია წარმოქმნის სიხშირის მიხედვით. პირველდება აღინიშნება ყველაზე გავრცელებული. სხვადასხვა გვერდითი რეაქციების წარმოშობის სიხშირის შეფასებისათვის გამოიყენება შემდეგი ტერმინები: *ძალიან ხშირად* ($\geq 1/10$), *ხშირად* ($\geq 1/100$ - $< 1/10$), *არა ხშირად* ($\geq 1/1000$ - $< 1/100$), *იშვიათად* ($\geq 1/10\ 000$ - $< 1/1\ 000$), *ძალიან იშვიათად* ($< 1/10\ 000$); *სიხშირე უცნობია* (შეუძლებელია შეფასება არსებული მონაცემებიდან გამომდინარე).

ცხრილი 1

სიხშირე	გვერდითი რეაქციები
ინფექციები და ინვაზიები	
არა ხშირად	შარდის გამომყოფი სისტემების ინფექციები
კეთილთვისებიანი, ავთვისებიანი და გაურკვეველი ახლად-წარმონაქმნები, კისტების და პოლიპების ჩათვლით	
არა ხშირად	ტკივილი სიმსივნის კერებში ⁽¹⁾
სისხლის და ლიმფური სისტემის მხრიდან	
არახშირად	ლეიკოპენია
იმუნური სისტემის მხრიდან	
სიხშირე უცნობია	ანაფილაქსიური რეაქციები
მეტაბოლური დარღვევები და კვების დარღვევები	

ძალიან ხშირად	ჰიპერქოლესტერინემია
ხშირად	მადის დაქვეითება, მადის მომატება
ფსიქიკური დარღვევები	
ხშირად	დეპრესია
არა ხშირად	შფოთვა (ნერვოზის ჩათვლით), გაღიზიანება
ნერვული სისტემის მხრიდან	
ხშირად	თავის ტკივილი, თავბრუსხვევა
არახშირად	ძილიანობა, უძილობა, მახსოვრობის დაქვეითება, დიზესტეზია (პარესტეზიის, ჰიპერესტეზიის ჩათვლით), გემოვნების შეგრძნების დარღვევები, ინსულტი, მაჯის გვირაბის სინდრომი
მხედველობის ორგანოების მხრიდან	
არა ხშირად	კატარაქტა, თვალების გაღიზიანება, ბუნდოვანი მხედველობა
გულის მხრიდან	
ხშირად	გულისცემის მომატება ⁽¹⁾
არა ხშირად	ტაქიკარდია, მიოკარდიუმის იშემიის შემთხვევები (სტენოკარდიის წარმოქმნის ან მსვლელობის გაუარესების შემთხვევების ჩათვლით, სტენოკარდიუმი, რომელიც მოითხოვს ქირურგიულ ჩარევას, მიოკარდიუმის ინფარქტი და მიოკარდიუმის იშემია)
სისხლძარღვებთან დაკავშირებული დარღვევები	
ძალიან ხშირად	ცხელი მოქცევები
ხშირად	არტერიული ჰიპერტენზია
არა ხშირად	თრომბოფლებიტი (ზედაპირული და ღრმა ვენების თრომბოფლებიტის ჩათვლით)
იშვიათად	ფილტვის ემბოლია, არტერიული თრომბოზი, ცერებროვასკულარული ინფარქტი
სასუნთქო სისტემის მხრიდან: თორაკალური და მედიასტინალური დარღვევები	
არა ხშირად	ქოშინი, ხველა
კუჭნაწლავური ტრაქტის მხრიდან	
ხშირად	გულისრევა, ღებინება, დისპეპსია ⁽¹⁾ , კუჭის შეკრულობა, დიარეა, ტკივილი მუცლის არეში
არა ხშირად	სტომატიტი ⁽¹⁾ , სიმშრალე პირის ღრუში
ჰეპატობილიარული სისტემის მხრიდან	
არა ხშირად	ღვიძლის ფერმენტების დონის მომატება, ჰიპერბილირუბინემია, სიყვითლე
სიხშირე უცნობია	ჰეპატიტი
კანისა და კანქვეშა უჯრედის მხრიდან	
ძალიან ხშირად	გაძლიერებული ოფლდენა

ხშირად	აღოპეცია, გამონაყარი (ერითემატოზური, მაკულოპაპულოზური, ფსორიოზული და ვეზიკულარული გამონაყარების ჩათვლით), კანის სიმშრალე
არა ხშირად	ქავილი, ჭინჭრის ციებ-ცხელება
სიხშირე უცნობია	ტოქსიკური ეპიდერმული ნეკროლიზი, მულტიფორმული ერითემა, ანგიონევროზული შეშუპება
ჩონჩხ-კუნთოვანი სისტემის და დამაკავშირებელი ქსოვილის მხრიდან	
ძალიან ხშირად	ართრალგია
ხშირად	კუნთების ტკივილი, ძვლების ტკივილი ⁽¹⁾ , ოსტეოპოროზი, ძვლების მოტეხილობა, ართრიტი
არა ხშირად	ტენდინიტი
იშვიათად	მყესის გაწყვეტა
სიხშირე უცნობია	„ტკაცუნა თითის“ სინდრომი
შარდგამომყოფი სისტემის და თირკმლის მხრიდან	
არა ხშირად	შარდვის მომატებული სიხშირე
რეპროდუქციული სისტემის და სარძევე ჯირკვლების მხრიდან	
ხშირად	ვაგინალური სისხლდენა
არა ხშირად	ვაგინალური გამონაყოფი ან სიმშრალე, ტკივილი სარძევე ჯირკვლებში
ზოგადი დარღვევები და რეაქციები შეყვანის ადგილას	
ძალიან ხშირად	დაღლილობა (ასტენიის, უძლეურობის ჩათვლით)
ხშირად	პერიფერიული შეშუპება, ტკივილი მკერდის არეში
არა ხშირად	ტემპერატურის მომატება, ლორწოვანი გარსების სიმშრალე, წყურვილის შეგრძნება, გენერალიზირებული შეშუპება
კვლევი	
ხშირად	სხეულის მასის მომატება
არა ხშირად	სხეულის მასის შემცირება

(1) მხოლოდ მეტასტაზური დაზიანების მკურნალობის დროს.

ზოგიერთი არასასურველი რეაქციების შესახებ მოხსენებული იყო მნიშვნელოვნად განსხვავებული სიხშირით ადიუვანტური მკურნალობის პირობებში.

ადიუვანტური თერაპია ლეტროზოლით ტამოქსიფენით მონოთერაპიასთან შედარებით:

არასასურველი მოვლენები, რომელთა სიხშირე მნიშვნელოვნად განსხვავდებოდა:

არასასურველი გვერდითი რეაქციები	ლეტროზოლი, მოვლენების სიხშირე		ტამოქსიფენი, მოვლენების სიხშირე	
	N = 2448		N = 2447	
	მკურნალობის განმავლობაში (მედიანა 5 წელი)	ნებისმიერ დროს რანდომიზაციის შემდეგ (მედიანა 8 წელი)	მკურნალობის განმავლობაში (მედიანა 5 წელი)	ნებისმიერ დროს რანდომიზაციის შემდეგ (მედიანა 8 წელი)
ძვლების მოტეხილობა	10.2%	14.7%	7.2%	11.4%
ოსტეოპოროზი	5.1%	5.1%	2.7%	2.7%
თრომბოემბოლური მოვლენები	2.1%	3.2%	3.6%	4.6%
მიოკარდიუმის ინფარქტი	1.0%	1.7%	0.5%	1.1%
ენდომეტრიუმის ჰიპერპლაზია / ენდომეტრიუმის კიბო	0.2%	0.4%	2.3%	2.9%

შენიშვნა: მკურნალობის განმავლობაში - მოიცავს 30 დღეს ბოლო დოზის შემდეგ. ნებისმიერ დროს - მოიცავს შემდგომი მეთვალყურეობის პერიოდს გამოკვლეული მკურნალობის დასრულების ან გაუქმების შემდეგ.

განსხვავება დაფუძნებულია რისკების თანაფარდობასა და 95% სარწმუნო ინტერვალზე.

თანმიმდევრული მკურნალობა ლეტროზოლით მონოთერაპიასთან შედარებით: არასასურველი მოვლენები, რომელთა სიხშირეც მნიშვნელოვნად განსხვავდებოდა.

გვერდითი რეაქციები	მონოთერაპია ლეტროზოლით	ლეტროზოლი -> ტამოქსიფენი	ტამოქსიფენი -> ლეტროზოლი
	N = 1535	N = 1527	N = 1541
	5 წელი	2 წელი -> 3 წელი	2 წელი -> 3 წელი
ძვლების მოტეხილობა	10.0%	7.7%*	9.7%
პროლიფერაციული აშლილობები ენდომეტრიუმის მხრიდან	0.7%	3.4%**	1.7%**
ჰიპერქოლესტერინემია	52,5%	44,2%*	40,8%*
ცხელი მოქცევები	37,6%	41,7%**	43.9%**
ვაგინალური სისხლდენა	6.3%	9.6%**	12.7%**

* მნიშვნელოვნად ნაკლები, ვიდრე ლეტროზოლით მონოთერაპიის ჯგუფში

** მნიშვნელოვნად მეტი, ვიდრე ლეტროზოლით მონოთერაპიის ჯგუფში

შენიშვნა: მოხსენების პერიოდი მოიცავს მკურნალობის პერიოდს ან მკურნალობის შეწყვეტიდან 30 დღეს.

ცალკეული გვერდითი რეაქციების აღწერა

არასასურველი რეაქციების გულის მხრიდან.

ადიუვანტური მკურნალობის პირობებში, მე-2 ცხრილში წარმოდგენილი მონაცემების გარდა, ლეტროზოლის და ტამოქსიფენის მიმართ მოხსენებული იყო ისეთი არასასურველი მოვლენების შესახებ (მკურნალობის ხანგრძლივობის მედიანით 60 დღე პლიუს 30 დღე): სტენოკარდია, რომელიც მოითხოვს ქირურგიულ მკურნალობას (1,0% 1,0%-თან შედარებით), გულის უკმარისობა (1,1% 0,6%-თან შედარებით), არტერიული ჰიპერტენზია (5,6% 5,7%-თან შედარებით), ცერებრალური სისხლის მიმოქცევის დარღვევა / ტრანზიტორული იშემიური შეტევა (2,1% 1,9%-თან შედარებით).

გაფართოებული ადიუვანტური მკურნალობის პირობებში მოხსენებული იქნა ისეთი არასასურველი მოვლენების შესახებ ლეტროზოლისთვის (მკურნალობის ხანგრძლივობის მედიანა 5 წელი) და პლაცებოსთან (მიღების ხანგრძლივობის მედიანა 3 წელი), როგორცაა, შესაბამისად: სტენოკარდია, რომელიც მოითხოვს ქირურგიულ მკურნალობას (0,8% 0,6%-თან შედარებით), პირველად დიაგნოსტირებული სტენოკარდია ან სტენოკარდიის მიმდინარეობის გაუარესება (1,4% 1,0%-თან შედარებით); მიოკარდიუმის ინფარქტი (1,0% 0,7%-თან შედარებით); თრომბოემბოლიური მოვლენა * (0,9% 0,3%-თან შედარებით); ინსულტი/ტრანზიტორული იშემიური შეტევა (1,5% 0,8%-თან შედარებით);

*-ით აღნიშნული მოვლენების სიხშირე, სტატისტიკურად მნიშვნელოვნად განსხვავდებოდა მკურნალობის ორ ჯგუფში.

არასასურველი რეაქციები საყრდენ-მამოძრავებელი აპარატის მხრიდან:

უსაფრთხოების მონაცემები საყრდენ-მამოძრავებელი აპარატისთვის, მიღებული ადიუვანტური მკურნალობის პირობებში, წარმოდგენილია ცხრილში 2.

გაფართოებული ადიუვანტური მკურნალობის პირობებში ძვლების მოტეხილობა ან ოსტეოპოროზი შეიმჩნეოდა ლეტროზოლით მკურნალობის ჯგუფში პაციენტთა სტატისტიკურად მნიშვნელოვნად მეტ რიცხვთან (ძვლების მოტეხილობა 10.4% და ოსტეოპოროზი 12.2%), ვიდრე პლაცებოს ჯგუფის პაციენტებში (5,8% და 6,4% შესაბამისად). მკურნალობის ხანგრძლივობის მედიანა შეადგენდა 5 წელს ლეტროზოლისთვის 3 წელთან შედარებით პლაცებოსთვის.

ვარგისიანობის ვადა: 4 წელი

არ გამოიყენოთ პრეპარატი შეფუთვაზე მითითებული ვარგისიანობის ვადის გასვლის შემდეგ.

შენახვის პირობები: შეინახეთ ორიგინალ შეფუთვაში არაუმეტეს 25°C ტემპერატურაზე. შეინახეთ ბავშვებისთვის მიუწვდომელ ადგილას.

შეფუთვა: 10 ტაბლეტი ბლისტერში. 3 ბლისტერი კოლოფში.

გამოშვების კატეგორია: რეცეპტით

მწარმოებელი: FARMAK JSC

მწარმოებლის ადგილმდებარეობა და საქმიანობის განხორციელების ადგილის მისამართი:
უკრაინა, 04080, ქ. კიევი, კირილოვსკაია-ს ქ. 74