

Склад

діюча речовина: letrozole;

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

допоміжні речовини: лактози моногідрат, крохмаль кукурудзяний, гіпромелоза, целюлоза мікрокристалічна, натрію крохмальгліколят (тип А), кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат;

плівкова оболонка: гіпромелоза, титану діоксид (Е 171), оксид заліза жовтий (Е 172), поліетиленгліколь 400, тальк, вода очищена.

Лікарська форма

Таблетки, вкриті плівкою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: круглі двоопуклі, гладкі з обох сторін таблетки жовтого кольору, вкриті плівкою оболонкою.

Фармакотерапевтична група

Засоби, що застосовуються для гормональної терапії. Антагоністи гормонів та аналогічні засоби. Інгібтори ароматази. Летrozol. Код ATX L02B G04.

Фармакодинаміка

Летрозол – нестероїдний інгібітор ароматази (інгібітор біосинтезу естрогену), протипухлинний препарат.

У випадках, коли ріст пухлини тканини залежить від наявності естрогенів, усунення опосередкованого ними стимулювального впливу є передумовою пригнічення росту пухлини. У жінок у постменопаузі естрогени утворюються переважно за участі ферменту ароматази, який перетворює андрогени, що синтезуються у надниркових залозах (насамперед андростендіон і тестостерон), на естрон (E1) та естрадіол (E2). Тому за допомогою специфічного інгібування ферменту ароматази можна досягти пригнічення біосинтезу естрогенів у периферичних тканинах і в пухлинній тканині.

Летрозол пригнічує ароматазу шляхом конкурентного зв'язування зі субодиницею цього ферменту – гемом цитохрому Р450, що призводить до зниження біосинтезу естрогенів у всіх тканинах.

У здорових жінок у постменопаузі одноразова доза летrozолу, яка становить 0,1 мг, 0,5 мг та 2,5 мг, знижує рівень естрону 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 пошириною формою раку молочної залози у постменопаузі щоденне застосування летrozолу в дозі від 0,1 мг до 5 мг знижує рівень естрадіолу, естрону та естрону сульфату у плазмі крові на 75-95 % від початкового рівня. При застосуванні препарату в дозі 0,5 мг і більше у багатьох випадках концентрації естрону та естрону 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 летrozолом у добовій дозі 0,1-5 мг, клінічно значущих змін концентрацій у плазмі крові кортизолу, альдостерону, 11-деоксикортизолу, 17-гідроксипрогестерону, аренокортикотропного гормону (АКТГ), а також активності реніну не було виявлено. Проведення тесту стимуляції АКТГ через 6 і 12 тижнів терапії летrozолом у добовій дозі 0,1 мг, 0,25 мг, 0,5 мг, 1 мг, 2,5 мг і 5 мг не виявило жодного помітного зменшення синтезу альдостерону чи кортизолу. Таким чином, немає необхідності призначати глюокортикоїди та мінералокортикоїди.

У здорових жінок-добровольців у постменопаузі після одноразового застосування летrozолу в 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 летrozол 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 летrozол, не було відзначено змін концентрації лютеїнізуючого гормону (ЛГ) та фолікулостимулюального гормону (ФСГ) у плазмі крові, а також не було відзначено змін функції щитовидної залози, які оцінювали за рівнями тиреотропного гормону Т4 і Т3.

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 летrozолу в крові (t_{max}) становить 1 годину при прийомі препарату натщесерце і 2 години - при прийомі з їжею; середнє значення максимальної концентрації (C_{max}) летrozолу в крові становить $129 \pm 20,3$ нмоль/л при прийомі натщесерце і $98,7 \pm 18,6$ нмоль/л - при вживанні з їжею), однак ступінь всмоктування летrozолу (при оцінці за площею під кривою «концентрація – час» (AUC)) не змінюється. Незначні зміни швидкості всмоктування розцінюються як такі, що не мають клінічного значення, тому летрозол можна застосовувати незалежно від вживання їжі.

Розподіл

Зв'язування летrozолу з білками плазми крові становить приблизно 60 % (переважно з альбуміном – 55 %). Концентрація летrozолу в еритроцитах – майже 80 % від його рівня у плазмі крові. Після застосування 2,5 мг ^{14}C -міченого летrozолу приблизно 82 % радіоактивності у плазмі крові припадало на частку незміненої активної речовини. Тому системний вплив метаболітів летrozолу 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 летrozолу (CL_m) становить 2,1 л/годину, що менше за величину печінкового кровотоку (приблизно 90 л/годину). Було виявлено, що ізоферменти CYP3A4 і CYP2A6 цитохрому P450 здатні перетворювати летрозол на його метаболіт. Утворення невеликої кількості інших, поки що не ідентифікованих метаболітів, а також виведення незміненого препарату зі сечею і калом відіграють лише незначну роль у загальній елімінації летrozолу. Протягом 2 тижнів після введення здоровим добровольцям у постменопаузі 2,5 мг ^{14}C -міченого летrozолу в сечі було виявлено $88,2 \pm 7,6$ % радіоактивності, у калі – $3,8 \pm 0,9$ %. При найменні 75 % радіоактивності, що виявляється у сечі за період до 216 годин ($84,7 \pm 7,8$ % від величини дози летrozолу), припадало на глюкуронідні кон'югати карбінолового метаболіту, майже 9 % - на два інші неідентифіковані метаболіти та 6 % - на незмінений летрозол.

Уявний кінцевий період напіввиведення ($t_{1/2}$) з плазми крові становить приблизно 2-4 доби. Після щоденного прийому 2,5 мг препарату рівноважна концентрація летrozолу 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 летrozолу в дозі 2,5 мг його фармакокінетика має дещо нелінійний характер. Оскільки рівноважна концентрація летrozолу підтримується під час застосування препарату протягом тривалого часу, можна зробити висновок про те, що накопичення летrozолу не відбувається.

Лінійність/нелінійність

Фармакокінетика летrozолу була пропорційною дозі після застосування одноразової пероральної дози до 10 мг (діапазон доз від 0,01 до 30 мг), а також після застосування щоденних доз до 1,0 мг (діапазон доз від 0,1 до 5 мг). Після застосування одноразової пероральної дози 30 мг спостерігалося незначне, але більш ніж пропорційне збільшення показника AUC. При застосуванні щоденних доз 2,5 мг та 5 мг значення AUC збільшилося приблизно у 3,8 та 12 разів замість 2,5 та 5 разів відповідно порівняно з дозою 1,0 мг/добу. Таким чином, рекомендована доза 2,5 мг/добу може бути граничною дозою, за якої непропорційність стає видимою, тоді як при застосуванні дози 5 мг/добу непропорційність стає більш вираженою. Непропорційність дози, ймовірно, є результатом насичення процесів метаболічного виведення. Рівноважні концентрації досягалися через 1-2 місяці при застосуванні усіх досліджуваних режимів дозування (0,1-5,0 мг щоденно).

Фармакокінетика в окремих групах пацієнтів

Фармакокінетика летrozолу не залежить від віку.

У дослідженні, яке проводилося за участю 19 добровольців із різним станом функції нирок (24-годинний кліренс креатиніну варіював від 9 до 116 мл/хв), відзначалося, що фармакокінетика летrozолу не змінювалася після застосування одноразової дози 2,5 мг. Крім того, у вищезазначеному дослідженні оцінювали вплив порушення функції нирок на летрозол, аналіз коваріантів був виконаний на основі даних двох базових досліджень (дослідження AR/BC2 та AR/BC3). Розрахований кліренс креатиніну (діапазон у дослідженні AR/BC2: 19-187 мл/хв; у дослідженні AR/BC3: 10-180 мл/хв) не продемонстрував статистично значущого

зв'язку з мінімальним рівнем летрозолу у плазмі крові у рівноважному стані (Cmin). До того ж, дані досліджень AR/BC2 та AR/BC3 лікування другої лінії метастатичного раку молочної залози продемонстрували відсутність негативного впливу летrozolu на кліренс креатиніну або порушення функції нирок.

Таким чином, корекція дози пацієнтам із порушеннями функції нирок (кліренс креатиніну ≥ 10 мл/хв) не потрібна. Інформація щодо пацієнтів з тяжкими порушеннями функції нирок (кліренс креатиніну < 10 мл/хв) обмежена.

У подібному дослідженні, проведенному у добровольців із різним станом функції печінки, було встановлено, що в осіб з помірно вираженими порушеннями функції печінки (клас В за шкалою Чайлда-П'ю) середні величини AUC були на 37 % вищі, ніж у здорових добровольців, але залишалися у межах того діапазону значень, які спостерігалися в осіб без порушень функції печінки. При дослідженні фармакокінетики одноразової дози у 8 хворих із цирозом печінки та тяжкими порушеннями її функції (клас С за шкалою Чайлда-П'ю) було відзначено збільшення AUC на 95 % та t_{1/2} на 187 % відповідно порівняно з показниками у здорових добровольців. Таким чином, у пацієнток із раком молочної залози та тяжкими порушеннями функції печінки очікуються більш високі рівні летrozolu, ніж у пацієнток без тяжкої дисфункції печінки. Отже, препарат Летрозол КРКА слід з обережністю застосовувати пацієнкам з тяжкими порушеннями функції печінки, зважаючи на співвідношення користь/ризик для кожної окремої пацієнтки.

Показання

- Ад'ювантна терапія гормонопозитивного інвазивного раку молочної залози на ранніх стадіях у жінок у постменопаузальний період.
- Розширене 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 препаратору для пацієнток із гормононегативним раком молочної залози не доведена.

Протипоказання

1. Підвищена чутливість до активної речовини або до будь-якого іншого компонента препарату.
2. Ендокринний статус, характерний для передменопаузного періоду.
3. Вагітність, період годування груддю.
4. Протипоказано жінкам репродуктивного віку.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій

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

На сьогодні клінічний досвід застосування летrozолу в комбінації з естрогенами або іншими протираковими препаратами, крім тамоксифену, відсутній.

Тамоксифен, інші антиестрогенні препарати або естрогенвмісні лікарські засоби можуть нівелювати фармакологічну дію летrozолу. Крім того, доведено, що у разі одночасного застосування тамоксифену та летrozолу суттєво знижуються плазмові концентрації летrozолу. Слід уникати одночасного застосування летrozолу з тамоксифеном, іншими антагоністами естрогенів або естрогенами.

Лікарські засоби, які можуть підвищувати концентрацію летrozолу в сироватці крові

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

Лікарські засоби, які можуть знижувати концентрацію летrozолу в сироватці крові

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

Одночасне застосування летrozолу (2,5 мг) і тамоксифену 20 мг 1 раз на добу призводило до зниження рівня летrozолу в плазмі крові в середньому на 38 %. Клінічний досвід, отриманий на підставі досліджень терапії другої лінії раку молочної залози, показує, що терапевтичний ефект лікування летrozолом, як і частота виникнення небажаних реакцій, не збільшувався, якщо летrozol застосовували одразу після тамоксифену. Механізм цієї взаємодії невідомий.

Лікарські засоби, системна концентрація яких в сироватці крові може змінюватися під впливом летrozолу

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

Дослідження клінічної взаємодії з циметидином (відомий неспецифічний інгібітор CYP2C19 і CYP3A4) і варфарином (чутливий субстрат для CYP2C9 із вузьким терапевтичним діапазоном, який часто застосовують як супутній препарат для цільової популяції летrozолу) показали, що спільне застосування летrozолу і цих лікарських засобів не спричиняє клінічно значимої лікарської взаємодії.

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

Особливості застосування

Порушення функції нирок

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

Холестерин

Слід розглянути проведення моніторингу холестерину у сироватці крові. У процесі дослідження із застосуванням ад'ювантного лікування повідомлялося про гіперхолестеринемію у 52,3 % пацієнток, які застосовували летrozол, та у 28,6 % пацієнток, які застосовували тамокси芬. За критеріями оцінки ступеня тяжкості побічних реакцій (СТС) повідомлялося про гіперхолестеринемію 3-4 ступеня у 0,4 % пацієнток у групі летрозолу та у 0,1 % пацієнток у групі тамокси芬у. Крім того, в ад'ювантній терапії збільшення $\geq 1,5 \times$ ВМН (верхня межа норми) загального холестерину (зазвичай не натще) спостерігалося у пацієнток, які застосовували препарат як монотерапію та мали початковий рівень загального холестерину в сироватці крові в межах норми (тобто $\leq 1,5 \times$ ВМН), у 151/1843 (8,2 %) у групі летрозолу проти 57/1840 (3,2 %) у групі тамокси芬у. Застосування гіполіпідемічних препаратів було необхідно 25 % пацієнток, які застосовували летrozол, та 16 % пацієнток, які застосовували тамокси芬.

Порушення функції печінки

У пацієнтів з тяжкою печінковою недостатністю (клас С за шкалою Чайлда-П'ю) системна експозиція та $t_{1/2}$ летрозолу приблизно вдвічі довші, ніж у здорової людини. Такі хворі потребують більш уважного спостереження.

Вплив на кістки

Оскільки Летrozол КРКА є потужним препаратом, що знижує концентрацію естрогенів, під час ад'ювантної та розширеної ад'ювантної терапії препаратом Летrozол КРКА 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 летrozолом. В умовах ад'ювантного лікування також слід розглядати можливість застосування схеми послідовної терапії (летrozол протягом 2 років з подальшим переходом на прийом тамокси芬у протягом 3

років) залежно від профілю безпеки для пацієнтки.

Менопаузний статус

У пацієнток з нез'ясованим менопаузним статусом необхідно до початку лікування препаратом Летрозол КРКА визначити рівень ЛГ, ФСГ та/або естрадіолу. Приймати препарат Летrozol КРКА повинні тільки жінки з постменопаузним ендокринним статусом.

Тендиніт та розрив сухожилля

Можливі (рідко) тендиніт та розрив сухожилля. Необхідне ретельне обстеження пацієнток та вжиття відповідних заходів (наприклад, іммобілізація) щодо ураженого сухожилля (див. розділ «Побічні реакції»).

Порушення лабораторних показників

Дозозалежного впливу летрозолу на будь-які гематологічні або біохімічні показники не спостерігалося. Помірні зменшення кількості лімфоцитів невизначеного клінічного значення спостерігалися у деяких пацієнток, які застосовували летрозол у дозі 2,5 мг. Таке зниження кількості лімфоцитів мало транзиторний характер приблизно у половини пацієнток, які зазнали впливу. У двох пацієнток, які застосовували летрозол, розвинулася тромбоцитопенія; взаємозв'язок із досліджуваним препаратом не був з'ясований. Вихід пацієнток із дослідження через зміну лабораторних показників, незалежно від того, чи були вони пов'язані із застосуванням препарату, був рідким.

Інші застереження

Слід уникати одночасного застосування препарату Летрозол КРКА і тамоксифену, інших антагоністів естрогенів або естрогенвмісних лікарських засобів, оскільки ці речовини можуть нівелювати фармакологічну дію летрозолу.

Оскільки препарат містить лактозу, його не рекомендується застосовувати пацієнткам з такими рідкісними спадковими проблемами, як непереносимість галактози, тяжка лактазна недостатність або мальабсорбція глюкози-галактози.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами

Вплив препаратору Летрозол КРКА на здатність керувати транспортними засобами та працювати з механізмами незначний. Оскільки при лікуванні препаратом у хворих спостерігалися загальна слабкість і запаморочення, в окремих випадках – сонливість, рекомендується бути обережними під час керування автотранспортом або роботи зі складними механізмами.

Застосування у період вагітності або годування груддю

Жінки у перименопаузному стані або жінки репродуктивного віку

Препарат Летrozol КРКА слід застосовувати тільки жінкам із чітко встановленим постменопаузним статусом. Існують постмаркетингові повідомлення про спонтанні аборти або вроджені аномалії у новонароджених, матері яких приймали цей препарат. З огляду на повідомлення про поновлення функції яєчників у жінок на тлі застосування препаратору Летрозол КРКА, незважаючи на чіткий постменопаузний статус на початку терапії, лікар за потреби повинен обговорити з пацієнтою застосування протизаплідних засобів.

Вагітність

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

Період годування груддю

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

Препарат Летрозол КРКА протипоказаний для застосування під час годування груддю.

Фертильність

Фармакологічною дією летrozолу є зниження продукування естрогену шляхом інгібування ароматази. У жінок у пременопаузі інгібування синтезу естрогену призводить до відповідного підвищення рівня гонадотропінів (ЛГ, ФСГ). Підвищення рівня ФСГ, зі свого боку, стимулює ріст фолікулів, що може індукувати овуляцію.

Спосіб застосування та дози

Дорослі пацієнтки, у т.ч. пацієнтки літнього віку. Рекомендована доза Летрозолу КРКА становить 2,5 мг 1 раз на добу. В ад'юvantній та розширеній ад'юvantній терапії лікування препаратом Летрозол КРКА має тривати протягом 5 років або поки не настане рецидив захворювання.

У хворих із метастазами терапію препаратом Летрозол КРКА слід продовжувати до тих пір, доки ознаки прогресування захворювання не стануть очевидними. В умовах ад'юvantного лікування також слід розглядати можливість застосування схеми послідовної терапії (летрозол протягом 2 років з подальшим переходом на прийом тамоксифену протягом 3 років).

В умовах неoad'юvantного лікування терапію препаратом Летrozol КРКА слід продовжувати протягом 4-8 місяців, щоб досягнути оптимального зменшення пухлини. Якщо відповідь на лікування недостатня, слід припинити терапію препаратом Летрозол КРКА і призначити планове хірургічне втручання та/або обговорити з пацієнтою варіанти подального лікування.

Для пацієнток літнього віку корекція дози препарату не потрібна.

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

Пацієнтки з порушеннями функції печінки та/або нирок. Для пацієнток з ураженням печінки від легкого до середнього ступеня (класи А та В за шкалою Чайлда-П'ю) або нирок (при кліренсі креатиніну ≥ 10 мл/хв) корекція дози препарату не потрібна. Наявні дані щодо пацієнток із нирковою недостатністю з кліренсом креатиніну < 10 мл/хв або тяжкими порушеннями функції печінки недостатні. Пацієнтки з тяжкими порушеннями функції печінки (клас С за Чайлдом-П'ю) потребують ретельного нагляду.

Спосіб застосування

Препарат Летрозол КРКА приймають перорально, незалежно від вживання їжі, оскільки їжа не впливає на ступінь абсорбції препарату.

Пропущену дозу слід прийняти одразу, як тільки пацієнта згадає про це. Однак, якщо пацієнта згадає про це незадовго до прийому наступної дози (за 2-3 години), пропущену дозу не слід приймати, а потрібно прийняти наступну дозу згідно з графіком. Не слід приймати подвійну дозу, оскільки при прийомі добової дози, вищої від рекомендованої 2,5 мг, спостерігалася системна експозиція, вища від пропорційної.

Діти

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

Передозування

Повідомлялося про поодинокі випадки передозування летrozолу.

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

Побічні реакції

Частоту небажаних реакцій летrozолу визначали переважно на основі даних, отриманих у процесі клінічних досліджень.

Майже в 1/3 пацієнток, які лікувалися летrozолом при метастатичних і неоад'юvantних станах, і майже у 80 % пацієнток як при ад'юvantній терапії, так і при розширеній ад'юvantній терапії спостерігалися побічні реакції. Більшість побічних реакцій спостерігалася протягом перших кількох тижнів лікування.

Найчастіше у звітах про клінічні дослідження згадувалися побічні реакції у вигляді припливів, гіперхолестеринемії, артralгії, нудоти, посиленого потовиділення та стомлюваності.

До важливих небажаних реакцій, що можуть розвиватися на тлі лікування препаратом Летrozол КРКА, 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. Частота цих небажаних реакцій вказана у таблиці 1.

Частота побічних реакцій здебільшого базується на даних, отриманих із клінічних випробувань.

Побічні явища, зазначені у таблиці 1, спостерігалися під час клінічних випробувань та постмаркетингового застосування летrozолу.

Побічні реакції зазначено за частотою виникнення, першими зазначаються найбільш розповсюджені. При оцінці частоти виникнення різних побічних реакцій використовувалися такі градації: дуже часто – $\geq 10\%$; часто – від $\geq 1\%$ до $< 10\%$; нечасто – від $\geq 0,1\%$ до $< 1\%$; рідко – від $\geq 0,01\%$ до $< 0,1\%$; дуже рідко – $< 0,01\%$; частота невідома (неможливо оцінити, виходячи з наявних даних).

Таблиця 1

Частота	Побічні реакції
Інфекції та інвазії	
Нечасто	Інфекції сечовидільної системи
Доброякісні, злоякісні та нез'ясовані новоутворення, включаючи кісти та поліпи	
Нечасто	Біль у пухлинних вогнищах(1)
З боку крові та лімфатичної системи	
Нечасто	Лейкопенія
З боку імунної системи	
Частота	Анафілактичні невідома реакції
Метаболічні порушення	
Дуже часто	Гіперхолестеринемія
Часто	Зниження апетиту, підвищення апетиту
Психічні порушення	

Часто	Головний біль, запаморочення
Нечасто	Сонливість, безсоння, погіршення пам'яті, дизестезія (включаючи парестезію, гіпестезію), порушення смакових відчуттів, інсульт, зап'ястковий тунельний синдром
3 боку органів зору	
Нечасто	Катаракта, подразнення ока, затъмарення зору
3 боку серця	
Часто	Посилене серцебиття(1)
Нечасто	Тахікардія, випадки ішемії міокарда (включаючи виникнення або погіршення перебігу стенокардії, стенокардію, що вимагає хірургічного втручання, інфаркт міокарда та ішемію міокарда)
Судинні порушення	
Дуже часто	
Нечасто	
Рідко	

З боку дихальної системи, торакальні та медіастинальні порушення	
Нечасто	Задишка, кашель
З боку шлунково-кишкового тракту	
Часто	Нудота, блювання, диспепсія(1), запор, діарея, біль у животі
Нечасто	Стоматит(1), сухість у роті
З боку гепатобіліарної системи	
Нечасто	Підвищення рівня печінкових ферментів, гіпербілірубінемія, жовтянича
Частота невідома	Гепатит
З боку шкіри та підшкірної клітковини	
Дуже часто	Посилене потовиділення
Часто	Алопеція, висипання (включаючи еритематозні, макулопапулярні, псоріатичні та везикулярні висипання), сухість шкіри
Нечасто	Свербіж, кропив'янка

Частота невідома	Токсичний епідермальний некроліз, мультиформна еритема, ангіоневротичний набряк
З боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини	
Дуже часто	Артralгія
Часто	Біль у м'язах, біль у кістках(1), остеопороз, переломи кісток, артрит
Нечасто	Тендиніт
Рідко	Розрив сухожилля
Частота невідома	Синдром «клацання пальця»
З боку сечовидільної системи та нирок	
Нечасто	Підвищена частота сечовипускання
З боку репродуктивної системи та молочних залоз	
Часто	Вагінальна кровотеча
Нечасто	Вагінальні виділення або сухість, біль у молочних залозах
Загальні розлади та реакції у місці введення	

Дуже часто	Стомлюваність (включаючи астенію, нездужання)
Часто	Периферичний набряк, біль у грудях
Нечасто	Підвищення температури, сухість слизових оболонок, відчуття спраги, генералізований набрякс
Дослідження	
Часто	Збільшення маси тіла
Нечасто	Зменшення маси тіла

(1) Тільки при лікуванні метастатичного ураження.

Частота деяких небажаних реакцій значно відрізнялася в умовах ад'ювантного лікування.

Таблиця 2

Ад'ювантна терапія летrozолом порівняно з монотерапією тамоксифеном:
небажані явища, частота яких значуще відрізнялась

Небажані побічні реакції	Летrozол, частота явищ		Тамоксифен, частота явищ	
	N=2448		N=2447	
	Протягом лікування (медіана 5 років)	У будь-який час після рандомізації (медіана 8 років)	Протягом лікування (медіана 5 років)	У будь-який час після рандомізації (медіана 8 років)
Перелом кісток	10,2%	14,7%	7,2%	11,4%
Остеопороз	5,1%	5,1%	2,7%	2,7%
Тромбоемболічні явища	2,1%	3,2%	3,6%	4,6%
Інфаркт міокарда	1,0%	1,7%	0,5%	1,1%
Гіперплазія ендометрія/ рак ендометрія	0,2%	0,4%	2,3%	2,9%

Примітка. Протягом лікування – включає 30 днів після останньої дози. У будь-який час – включає період подальшого спостереження після закінчення або відміни досліджуваного лікування.

Різницю визначали за співвідношенням ризиків та 95 % довірчими інтервалами.

Таблиця 3

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

Побічні реакції	Монотерапія летрозолом	Летrozол – >тамоксифен	Тамоксифен – >Летrozол
	N=1535	N=1527	N=1541
	5 років	2 роки->3 роки	2 роки->3 роки
Переломи кісток	10,0 %	7,7%*	9,7 %
Проліферативні роздади з боку ендометрія	0,7%	3,4%**	1,7 %**
Гіперхолестеринемія	52,5%	44,2 %*	40,8 %*
Гарячі припливи	37,6%	41,7 %**	43,9 %**
Вагінальна кровотеча	6,3%	9,6 %**	12,7 %**

* Значуще менше, ніж у групі монотерапії летrozолом.

** Значуще більше, ніж у групі монотерапії летrozолом.

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

Опис окремих побічних реакцій

Небажані реакції з боку серця

В умовах ад'юvantного лікування, крім представлених у таблиці 2 даних, повідомлялося про такі небажані явища при прийомі летrozолу і тамоксифену відповідно (з медіаною тривалості лікування 60 місяців плюс 30 днів): стенокардія, що вимагає хіургічного лікування (1,0 % проти 1,0 %); серцева недостатність (1,1 % проти 0,6 %); артеріальна гіpertenzія (5,6 % проти 5,7 %); порушення церебрального кровообігу/транзиторна ішемічна атака (2,1 % проти 1,9 %).

В умовах розширеного ад'юvantного лікування повідомлялося про такі небажані явища при прийомі летrozолу (медіана тривалості лікування 5 років) і плацебо (медіана тривалості прийому 3 роки) відповідно: стенокардія, що вимагає

хірургічного лікування (0,8 % проти 0,6 %); вперше діагностована стенокардія або погіршення перебігу стенокардії (1,4 % проти 1,0 %); інфаркт міокарда (1,0 % проти 0,7 %); тромбоемболічне явище* (0,9 % проти 0,3 %); інсульт/транзиторна ішемічна атака* (1,5 % проти 0,8 %).

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

Небажані реакції з боку опорно-рухового апарату

Дані з безпеки для опорно-рухового апарату, отримані в умовах ад'ювантного лікування, представлені у таблиці 2.

В умовах розширеного ад'ювантного лікування переломи кісток або остеопороз спостерігались у статистично значуще більшої кількості пацієнтів групи лікування летrozолом (переломи кісток - 10,4 % і остеопороз - 12,2 %), ніж у пацієнтів групи плацебо (5,8 % та 6,4 % відповідно). Медіана тривалості лікування становила 5 років для летрозолу порівняно з 3 роками для плацебо.

Звітування про підозрювані побічні реакції

Звітування про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має велике значення. Це дає змогу проводити безперервне спостереження співвідношення між користю і ризиками, пов'язаними із застосуванням лікарського засобу. Спеціалісти у галузі охорони здоров'я повинні подавати інформацію про будь-які підозрювані побічні реакції за допомогою національної системи звітності.

Термін придатності

3 роки.

Умови зберігання

Зберігати при температурі не вище 25 °C в оригінальній упаковці для захисту від дії вологи.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка

По 10 таблеток у блістері; по 9 блістерів у картонній коробці.

Категорія відпуску

За рецептом.

Виробник

KRKA, д.д., Ново місто/KRKA, d.d., Novo mesto.

ТАД Фарма ГмбХ/TAD Pharma GmbH.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності

Шмар'ешка цеста 6, 8501 Ново місто, Словенія/Smarjeska cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia.

Хайнц-Лохманн-Штрасе 5, 27472 Куксхавен, Німеччина/Heinz-Lohmann-Strasse 5, 27472 Cuxhaven, Germany.

Джерело інструкції

Інструкцію лікарського засобу взято з офіційного джерела — [Державного реєстру лікарських засобів України](#).