

## **Склад**

*діюча речовина:* летрозол;

1 таблетка містить летрозолу 2,5 мг;

*допоміжні речовини:* целюлоза мікрокристалічна, крохмаль кукурудзяний, магнію стеарат, лактози моногідрат, кремнію діоксид колоїдний безводний, натрію крохмальгліколят (тип А), заліза оксид жовтий (Е 172), макрогол, титану діоксид (Е 171), тальк, індигокармін (Е 132), спирт полівініловий, тартразин (Е 102).

## **Лікарська форма**

Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

*Основні фізико-хімічні властивості:* темно-жовті круглі двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою з тисненням «93» з одного боку та «В1» – з іншого.

## **Фармакотерапевтична група**

Засоби, що застосовуються для гормональної терапії. Антагоністи гормонів та аналогічні засоби. Інгібітори ароматази. Летrozол.

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 з участю ферменту ароматази, який перетворює андрогени, що синтезуються у надніркових залозах (у першу чергу андростендіон і тестостерон), на естрон (Е1) та естрадіол (Е2). Тому за допомогою специфічної інгібіції ферменту ароматази можна досягти пригнічення біосинтезу естрогенів у периферичних тканинах і в пухлинній тканині.

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

У здорових жінок у постменопаузі одноразова доза 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 у дозі від 0,1 мг до 5 мг знижує рівні естрадіолу, естрону та естрону сульфату у плазмі крові на 75-95 % від початкового рівня. При застосуванні препарату у 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 цих доз препарату досягається більш виражене пригнічення синтезу естрогенів. У всіх пацієнток протягом періоду лікування зберігалася супресія естрогенів.

Летрозол – високоспецифічний інгібітор активності ароматази. Порушення синтезу стероїдних гормонів у наднирниковых 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, 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 будь-якого помітного зменшення синтезу альдостерону чи кортизолу. Таким чином, немає необхідності призначати глюококортикоїди та мінералокортикоїди.

У здорових жінок у постменопаузі після одноразового застосування летrozолу у дозах 0,1 мг, 0,5 мг і 2,5 мг змін концентрації андрогенів (андростендіону та тестостерону) у плазмі крові не виявлено. У пацієнток у постменопаузі, які отримували летрозол у добовій дозі від 0,1 мг до 5 мг, змін рівня андростендіону у плазмі крові також не відзначено. Все це вказує на те, що блокада біосинтезу естрогенів не призводить до накопичення андрогенів, які є попередниками естрогенів. У пацієнток, які отримували летрозол, не було відзначено змін концентрацій лютеїнізуючого та фолікулостимулюючого гормонів у плазмі крові, а також не було відзначено змін функцій щитовидної залози, яку оцінювали за рівнями тиреотропного гормону, 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<sub>max</sub>) становить 1 годину при прийомі летrozолу натщесерце і 2 години – при прийомі з їжею;

середнє значення максимальної концентрації летrozолу в крові ( $C_{max}$ ) становить  $129 \pm 20,3$  нмоль/л при прийомі натщесерце і  $98,7 \pm 18,6$  нмоль/л – при прийомі з їжею), однак ступінь всмоктування летrozолу (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 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 неактивної карбінолової сполуки – основний шлях елімінації. Метаболічний кліренс летrozолу становить 2,1 л/год, що менше за величину печінкового кровотоку (приблизно 90 л/год). Було виявлено, що перетворення летrozолу на його метаболіт здійснюється під впливом ізоферментів CYP3A4 і CYP2A6 цитохрому P450. 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 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 найміні 75 % радіоактивності, що виявляється у сечі за період до 216 годин ( $84,7 \pm 7,8$  % дози летrozолу), припадало на глюкуронідні кон'югати карбінолового метаболіту, майже 9 % – на два інші не ідентифіковані метаболіти та 6 % – на незмінений летрозол.

Уявний кінцевий період напіввиведення 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 у дозі 2,5 мг його фармакокінетика має дещо нелінійний характер. Оскільки рівноважна концентрація летrozолу 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 спостерігалося 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 порівняно 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 дослідженні, яке проводили з участю 19 добровольців з різним станом функції нирок (24-годинний кліренс креатиніну варіював від 9 до 116 мл/хв), відзначалося, що фармакокінетика летrozолу не змінювалася після одноразової дози 2,5 мг. Крім того, у вищезазначеному дослідженні оцінювали вплив порушення функції нирок на летрозол, аналіз коваріант 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 мінімальними рівнями летrozолу у плазмі крові у рівноважному стані (C<sub>min</sub>). Більше того, дані досліджень AR/BC2 та AR/BC3 лікування другої лінії метастатичного раку молочної залози продемонстрували відсутність негативного впливу летrozолу на кліренс креатиніну або погіршення функції нирок.

Таким чином, корекція дози пацієнтам з порушенням функції нирок (кліренс креатиніну  $\geq 10$  мл/хв) не потрібна. Інформація стосовно пацієнтів з тяжким порушенням функції нирок (кліренс креатиніну  $< 10$  мл/хв) обмежена.

У подібному дослідженні, проведенному з участю осіб з різним станом функції печінки, було встановлено, що у пацієнтів з помірно вираженим порушенням функції печінки (клас В за шкалою Чайлда-П'ю) середні величини площин під кривою «концентрація – час» (AUC) були на 37 % вищі, ніж у здорових добровольців, але залишалися у межах того діапазону значень, які спостерігалися у пацієнтів без порушень функції печінки. При дослідженні фармакокінетики одноразової дози у 8 хворих із цирозом печінки та тяжким порушенням її функції (клас С за шкалою Чайлда-П'ю) було відзначено

збільшення AUC на 95 % та t<sup>1/2</sup> на 187 % відповідно порівняно з показниками у здорових добровольців. Таким чином, у пацієнток з раком молочної залози та тяжким порушенням функції печінки очікуються більш високі рівні летрозолу, ніж у пацієнток без тяжкої дисфункції печінки. Отже, летрозол слід з обережністю застосовувати пацієнткам з тяжким порушенням функції печінки, зважуючи на співвідношення користь/ризик дляожної окремої пацієнтки. У зв'язку з тим, що у пацієнтів, які отримували добові дози від 5 мг до 10 мг/добу, не спостерігалося збільшення показників токсичності, корекція дози у напрямку її зниження не обґрунтована, хоча таким пацієнтам потрібно перебувати під ретельним наглядом. Крім того, не було відзначено будь-якого впливу порушень функції нирок (розрахункові значення кліренсу креатиніну становили 20-50 мл/хв) або порушень функції печінки на концентрацію летrozolu у плазмі крові у 359 пацієнток з поширеними формами раку молочної залози.

Фармакокінетика летрозолу не залежить від віку.

## **Показання**

- Ад'юvantна терапія гормонпозитивного інвазивного раку молочної залози на ранніх стадіях у жінок у постменопаузальний період.
- Розширене ад'юvantна терапія раку молочної залози на ранніх стадіях у жінок у постменопаузальний період, яким була проведена стандартна ад'юvantна терапія тамоксифеном протягом 5 років.
- Терапія першої лінії гормонозалежного поширеного раку молочної залози у жінок у постменопаузі.
- Лікування поширених форм раку молочної залози у жінок у постменопаузі (природної або спричиненої штучно) після рецидиву або прогресування захворювання, які отримували попередню терапію антиестрогенами.
- Неоад'юvantна терапія у жінок у постменопаузі з гормонпозитивним, HER-2-негативним раком молочної залози, яким не підходить хіміотерапія і не показане невідкладне хірургічне втручання.
- Ефективність препарату для пацієнток із гормононегативним раком молочної залози не доведена.

## **Протипоказання**

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

## **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій**

Метаболізм летrozолу частково відбувається з 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 даний час клінічний досвід застосування летrozолу в комбінації з естрогенами або іншими протираковими препаратами, крім тамоксифену, відсутній. Тамоксифен, інші антиестрогенні препарати або естроген-вмісні 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 концентрації летrozолу в сироватці крові**

Інгібітори активності CYP3A4 і CYP2A6 можуть знижувати метаболізм летrozолу і, таким чином, підвищувати концентрації летrozолу у 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 летrozолу. Тому пацієнткам, яким показані потужні інгібітори CYP3A4 і CYP2A6, рекомендується проявляти обережність при їх застосуванні.

### **Лікарські засоби, які можуть знижувати концентрації летrozолу в сироватці крові**

Індуктори активності CYP3A4 можуть підвищувати метаболізм летrozолу і, таким чином, знижувати концентрацію летrozолу у 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 у плазмі крові в середньому на 38 %. Повідомлялося, що терапевтичний ефект лікування летрозолом, як і частота виникнення небажаних реакцій, не збільшувалися, якщо летrozol застосовували одразу після тамоксифену. Механізм цієї взаємодії невідомий.

#### *Лікарські засоби, системні концентрації яких в сироватці крові можуть змінюватися під впливом летrozолу*

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

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

Не виявлено ніяких доказів інших клінічно значущих взаємодій з іншими лікарськими засобами, що часто призначаються.

### **Особливості застосування**

#### *Порушення функції нирок*

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

#### *Порушення функції печінки*

У пацієнтів із тяжкою печінковою недостатністю (клас С за шкалою Чайлда–П'ю) системна експозиція та час напіввиведення летrozолу приблизно вдвічі довші,

ніж у здорової людини. Такі хворі потребують більш уважного спостереження.

### *Вплив на кістки*

Оскільки летрозол є потужним препаратом, що знижує концентрацію естрогенів, під час ад'ювантної та розширеної ад'ювантної терапії летrozолом 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. У разі необхідності слід розпочати лікування остеопорозу, під час терапії летrozолом за пацієнтками потрібно ретельно наглядати.

В умовах ад'ювантної терапії можна також розглянути послідовну терапію (2 роки застосування летrozолу з наступним застосуванням тамоксифену протягом 3 років) залежно від профілю безпеки для пацієнтки (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Побічні реакції»).

### *Менопаузальний статус*

У пацієнток із нез'ясованим менопаузальним статусом необхідно до початку лікування летrozолом визначити рівні лютейнізуючого гормону (ЛГ), фолікулостимулюючого гормону (ФСГ) та/або естрадіолу. Приймати летrozол повинні тільки жінки з постменопаузальним ендокринним статусом.

### *Холестерин*

Слід розглянути проведення моніторингу рівнів холестерину у сироватці крові. Повідомлялося про гіперхолестеринемію у пацієнтів, які застосовували летrozол, та у пацієнтів, які застосовували тамоксифен. Крім того, при застосуванні летrozолу повідомлялося про збільшення загального холестерину (як правило, не натше) у пацієнтів, які застосовували монотерапію та мали початковий рівень загального холестерину в сироватці крові у межах норми. Деякі з цих пацієнтів потребували застосування гіполіпідемічних препаратів.

### *Порушення лабораторних показників*

Дозозалежного впливу летrozолу на будь-які гематологічні або біохімічні показники не спостерігалося. Помірні зменшення кількості лімфоцитів, невизначеного клінічного значення, спостерігалися у деяких пацієнтів, які застосовували летrozол у дозі 2,5 мг. Таке зниження кількості лімфоцитів мало транзиторний характер приблизно у половини пацієнтів, які зазнали впливу. Повідомляли, що у двох пацієнтів, які застосовували летrozол, розвинулася тромбоцитопенія; взаємозв'язок із летrozолом був нез'ясованим.

## *Тендиніти та розриви сухожилля*

Можуть виникнути тендиніти та розрив сухожилля (рідко). Пацієнтки потребують ретельного медичного нагляду та відповідних заходів (наприклад, іммобілізації) щодо ураженого сухожилля (див. розділ «Побічні реакції»).

## *Інше*

Слід уникати одночасного застосування летrozолу та тамоксифену, інших антиестрогенів або естроген-вмісних препаратів, оскільки ці засоби можуть знижувати фармакологічну дію летrozолу (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

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

Препарат містить тартразин (Е 102), що може спричинити виникнення алергічних реакцій.

## **Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами**

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

## **Застосування у період вагітності або годування груддю**

### *Вагітність*

З огляду на досвід застосування летrozолу людям та поодинокі випадки вроджених вад (зрошення малих статевих губ, зовнішні статеві органи проміжного типу), летрозол може спричиняти вроджені вади розвитку при застосуванні у період вагітності. Дослідження на тваринах виявили репродуктивну токсичність препарату.

Летрозол протипоказаний для застосування у період вагітності.

### *Годування груддю*

Невідомо, чи проникає летrozол або його метаболіти у грудне молоко. Не слід виключати ризик для новонароджених/грудних немовлят.

Таким чином летrozол протипоказаний у період годування груддю.

### *Жінки у перименопаузальному періоді та жінки репродуктивного віку*

Летrozол слід застосовувати тільки жінкам з чітко встановленим постменопаузальним статусом. Повідомляли про спонтанні аборти або вроджені аномалії у новонароджених, матері яких приймали летrozол. З огляду на повідомлення про поновлення функції яєчників у жінок на тлі лікування летrozолом, незважаючи на чіткий постменопаузальний статус на початку терапії, лікар за потреби повинен обговорити з пацієнтою адекватні протизаплідні засоби.

### **Фертильність**

Фармакологічна дія летрозолу полягає у зниженні продукування естрогену шляхом пригнічення ароматази. У жінок у пременопаузальний період пригнічення синтезу естрогенів призводить до збільшення рівнів гонадотропіну (ЛГ, ФСГ). У свою чергу, підвищений рівень ФСГ стимулює ріст фолікулів та може індукувати овуляцію.

### **Спосіб застосування та дози**

*Дорослі і пацієнти літнього віку.* Рекомендована доза летrozолу становить 2,5 мг 1 раз на добу. В ад'юvantній та розширеній ад'юvantній терапії лікування препаратом Летrozол-Тева має тривати протягом 5 років або поки не настане рецидив захворювання. У хворих із метастазами терапію летrozолом слід продовжувати, поки ознаки прогресування захворювання не стануть очевидними.

В умовах ад'юvantного лікування також слід розглядати можливість застосування схеми послідовної терапії (летrozол протягом 2 років із подальшим переходом на прийом тамоксифену протягом 3 років).

В умовах неoad'юvantного лікування терапію летrozолом слід продовжувати протягом 4-8 місяців, щоб досягнути оптимального зменшення пухлини. Якщо відповідь на лікування недостатня, слід припинити терапію летrozолом 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 застосовувати. Безпека та ефективність застосування летрозолу дітям не встановлені. Наявні дані обмежені, тому неможливо розробити рекомендації стосовно дозування.

**Пацієнтки з порушенням функції печінки та/або нирок.** Для пацієнток з ураженням печінки від легкого до середнього ступеня (клас А та В за шкалою Чайлда-П'ю) або нирок (при кліренсі креатиніну  $\geq 10$  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 шкалою Чайлда-П'ю) потребують ретельного нагляду.

### Спосіб застосування

Летrozол слід приймати перорально незалежно від вживання їжі, оскільки їжа не впливає на ступінь його абсорбції.

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 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 за пропорційну.

### **Діти**

Летrozол не застосовувати у педіатричній практиці, оскільки ефективність та безпеку застосування препарату для цієї категорії пацієнтів не вивчали.

### **Передозування**

Повідомляли 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 ході клінічних досліджень.

Майже в  $\frac{1}{3}$  пацієнток, які лікувалися летrozолом при метастатичних і неоад'ювантних станах, і майже у 80 % пацієнтів як при ад'ювантній терапії, так і при розширеній ад'ювантній терапії спостерігалися побічні реакції. Летrozол

загалом добре переноситься. Взагалі побічні реакції мають переважно слабкий або помірно виражений характер, і у більшості випадків пов'язані з дефіцитом естрогенів. Найчастіші побічні реакції: припливи, гіперхолестеринемія, артралгія, нудота, посилене потовиділення та стомлюваність. До важливих небажаних реакцій, що можуть розвиватися на тлі лікування летrozолом, належать такі явища з боку опорно-рухового апарату як остеопороз та/або переломи кісток, 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 або вагінальна кровотеча). Більшість небажаних реакцій спостерігалися у перші кілька тижнів лікування. Категорії частоти для цих небажаних реакцій описані нижче.

Побічні явища зазначені за частотою виникнення, першими зазначаються найбільш розповсюжені. Для оцінки 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 –  $< 0,01\%$ ; невідомої частоти (неможливо оцінити, виходячи з наявних даних).

*Інфекції та інвазії.* Нечасто: інфекції сечовидільної системи.

*Добрякісні, зложакісні та нез'ясовані новоутворення, включаючи кісти та поліпи.* Нечасто: біль у пухлинних вогнищах1.

*З боку крові та лімфатичної системи.* Нечасто: лейкопенія.

*З боку імунної системи.* Невідомої частоти: анафілактичні реакції.

*З боку метаболізму та харчування.* Дуже часто: гіперхолестеринемія. Часто: анорексія, підвищення апетиту.

*З боку психіки.* Часто: депресія. Нечасто: тривожність (у тому числі нервозність), дратівливість.

*З боку нервової системи.* Часто: головний біль, запаморочення. Нечасто: сонливість, безсоння, погіршення пам'яті, дизестезія (у тому числі парестезія, гіпестезія), порушення смакових відчуттів, інсульт, зап'ястковий тунельний синдром.

*З боку органів зору.* Нечасто: катаракта, подразнення слизової оболонки ока, потъмарення зору.

*З боку серця.* Нечасто: відчуття серцебиття1, тахікардія, випадки ішемії міокарда (включаючи виникнення або погіршення перебігу стенокардії, стенокардію, що

вимагає хірургічного втручання, інфаркт міокарда та ішемію міокарда).

*З боку судин.* Дуже часто: припливи. Часто: артеріальна гіпертензія. Нечасто: тромбофлебіт (у тому числі тромбофлебіт поверхневих та глибоких вен). Рідко: легенева емболія, артеріальний тромбоз, цереброваскулярний інфаркт.

*З боку системи дихання.* Нечасто: задишка, кашель.

*З боку шлунково-кишкового тракту.* Часто: нудота, блювання, диспепсія<sup>1</sup>, запор, діарея, абдомінальний біль. Нечасто: стоматит<sup>1</sup>, сухість у роті.

*З боку гепатобіліарної системи.* Нечасто: підвищення рівня печінкових ферментів, гіперблірубінемія, жовтяниця. Невідомої частоти: гепатит.

*З боку шкіри та підшкірної клітковини.* Дуже часто: посилене потовиділення. Часто: алопеція, висипання (у тому числі еритематозні, плямисто-папульозні, псоріазоподібні та везикулярні висипи), сухість шкіри. Нечасто: свербіж, крапив'янка. Невідомої частоти: токсичний епідермальний некроліз, мультиформна еритема, ангіоневротичний набряк.

*З боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини.* Дуже часто: артралгія. Часто: міалгія, біль у кістках<sup>1</sup>, остеопороз, переломи кісток. Нечасто: артрит, тендиніт. Рідко: розрив сухожилля. Невідомої частоти: синдром «клащаючого пальця».

*З боку сечовидільної системи.* Нечасто: часте сечовипускання.

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

*Загальні порушення.* Дуже часто: стомлюваність (у тому числі астенія та нездужання). Часто: периферичний набряк, біль у грудях. Нечасто: підвищення температури, сухість слизових оболонок, відчуття спраги, анасарка.

*Дослідження.* Часто: збільшення маси тіла. Нечасто: зменшення маси тіла.

<sup>1</sup> Тільки при лікуванні метастатичного ураження.

Про деякі небажані реакції повідомляли зі значно відмінною частотою в умовах ад'ювантного лікування.

Таблиця 1. Ад'ювантна терапія летрозолом порівняно з монотерапією тамоксифеном: небажані явища, частота яких значуще відрізнялась

Небажані побічні реакції	Летrozол, частота явищ	Тамоксифен, частота явищ
--------------------------	------------------------	--------------------------

Перелом кісток	10,1 % (13,8 %)	7,1 % (10,5 %)
Остеопороз	5,1 % (5,1 %)	2,7 % (2,7 %)
Тромбоемболічні явища	2,1 % (2,9 %)	3,6 % (4,5 %)
Інфаркт міокарда	1,0 % (1,5 %)	0,5 % (1,0 %)
Гіперплазія ендометрія/рак ендометрія	0,2 % (0,4 %)	2,3 % (2,9 %)

Примітка. Середня тривалість лікування – 60 місяців. Період повідомлення включає в себе період лікування плюс 30 днів після припинення лікування.

Відсотки частот подій, наведені в дужках, вказують на події у будь-який час після рандомізації, включаючи період лікування після завершення дослідження. Медіанне значення тривалості подальшого спостереження становило 73 місяці.

Таблиця 2. Послідовне лікування порівняно з монотерапією летrozолом:  
небажані явища, частота яких значуще відрізнялась

	<b>Монотерапія летрозолом</b>	<b>Летрозол – &gt;тамоксифен</b>	<b>Тамоксифен – &gt;летрозол</b>
Переломи кісток	9,9 %	7,6 %*	9,6 %
Проліферативні роздади з боку ендометрія	0,7 %	3,4 %**	1,7 %**
Гіперхолестеринемія	52,5 %	44,2 %*	40,8 %*
Припливи	37,7 %	41,7 %**	43,9 %**
Вагінальна кровотеча	6,3 %	9,6 %**	12,7 %**

\* Значуще менше, ніж у групі монотерапії летрозолом.

\*\* Значуще більше, ніж у групі монотерапії летрозолом.

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

### Опис окремих побічних реакцій

#### *З боку серця*

В умовах ад'ювантного лікування, крім представлених у таблиці 1 даних, повідомляли про такі небажані явища при прийомі летрозолу і тамоксифену

відповідно (з медіаною тривалості лікування 60 місяців плюс 30 днів):  
стенокардія, що вимагає хірургічного лікування (1,0 % проти 1,0 %); серцева недостатність (1,1 % проти 0,6 %); артеріальна гіпертензія (5,6 % проти 5,7 %); порушення церебрального кровообігу/транзиторна ішемічна атака (2,1 % проти 1,9 %).

В умовах розширеного ад'ювантного лікування повідомляли про такі небажані явища при прийомі летрозолу (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.

### *З боку опорно-рухового апарату*

Дані з безпеки для опорно-рухового апарату, отримані в умовах ад'ювантного лікування, представлені у таблиці 1.

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.

### **Термін придатності**

3 роки.

### **Умови зберігання**

Зберігати у недоступному для дітей місці. Лікарський засіб не потребує спеціальних умов зберігання.

### **Упаковка**

По 10 таблеток у блістері; по 3 блістери у коробці.

### **Категорія відпуску**

За рецептом.

## **Виробник**

1. Тева Фармацевтікал Індастріз Лтд.
2. АТ Фармацевтичний завод ТЕВА.

## **Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності**

1. Вул. Елі Хурвіц 18, Інд. зона, Кфар-Саба, Ізраїль.
2. Дільниця 1; Н-4042 Дебрецен, вул. Паллагі 13, Угорщина.

## **Джерело інструкції**

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