

## **Склад**

*діюча речовина:* letrozole;

1 таблетка містить летрозолу 2,5 мг;

*допоміжні речовини:* кремнію діоксид колоїдний безводний; целюлоза мікрокристалічна; лактоза, моногідрат; магнію стеарат; крохмаль кукурудзяний; натрію крохмальгліколят; покриття: гіпромелоза; поліетиленгліколь 6000; титану діоксид (E 171).

## **Лікарська форма**

Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

*Основні фізико-хімічні властивості:* таблетки круглої форми з двоопуклою поверхнею, вкриті плівковою оболонкою білого кольору.

## **Фармакотерапевтична група**

Засоби, що застосовуються для гормональної терапії. Антагоністи гормонів та аналогічні засоби. Інгібітори ароматази. Летрозол. Код АТХ L02B G04.

## **Фармакологічні властивості**

*Фармакодинаміка.*

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

У випадках, коли ріст пухлинної тканини залежить від наявності естрогенів, усунення опосередкованого ними стимулюючого впливу є передумовою пригнічення росту пухлини. У жінок у постменопаузі естрогени утворюються переважно 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 специфічної інгібіції 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 P450, що призводить до зниження біосинтезу естрогенів у всіх тканинах.

У здорових жінок у постменопаузі одноразова доза летрозолу, 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 поширеною формою раку молочної залози у постменопаузі щоденне застосування летрозолу у дозі від 0,1 до 5 мг знижує рівні естрадіолу, естрону та естрону сульфату у плазмі крові на 75–95 % 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 даних доз препарату досягається більш виражене пригнічення синтезу естрогенів. Супресія естрогенів підтримувалася протягом лікування у всіх пацієнток.

Летрозол – високоспецифічний інгібітор активності ароматази. Порушення синтезу стероїдних гормонів у надниркових залозах не виявлено. У пацієнток у постменопаузі, яким проводили терапію летрозолом у добовій дозі 0,1–5 мг, клінічно значущих змін концентрацій у плазмі крові кортизолу, альдостерону, 11-деоксикортизолу, 17-гідроксипрогестерону, адренкортикотропного гормону (АКТГ), а також активності реніну не було виявлено. Проведення тесту стимуляції АКТГ через 6 і 12 тижнів терапії летрозолом у добовій дозі 0,1 мг, 0,25 мг, 0,5 мг, 1 мг, 2,5 мг і 5 мг не виявило будь-якого помітного зменшення синтезу альдостерону чи кортизолу. Таким чином, немає необхідності призначати глюкокортикоїди та мінералокортикоїди.

У здорових жінок у постменопаузі після одноразового застосування летрозолу у дозах 0,1 мг, 0,5 мг і 2,5 мг змін концентрації андрогенів (андростендіону та тестостерону) у плазмі крові не виявлено. У пацієнток у постменопаузі, які отримували летрозол у добовій дозі від 0,1 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,  $T_4$  і  $T_3$ .

*Фармакокінетика.*

*Всмоктування*

Летрозол швидко і повністю всмоктується зі шлунково-кишкового тракту (середня величина біодоступності становить 99,9 %). Їжа незначною мірою

знижує швидкість абсорбції (середнє значення часу досягнення максимальної концентрації летрозолу в крові ( $t_{\max}$ ) становить 1 годину при прийомі летрозолу натще і 2 години - при прийомі з їжею; середнє значення максимальної концентрації летрозолу в крові ( $C_{\max}$ ) становить  $129 \pm 20,3$  нмоль/л при прийомі натще і  $98,7 \pm 18,6$  нмоль/л - при прийомі з їжею), однак ступінь всмоктування летрозолу (при оцінці за площею під кривою «концентрація-час» (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 летрозолу з білками плазми крові становить приблизно 60 % (переважно з альбуміном - 55 %). Концентрація летрозолу в еритроцитах - майже 80 % його рівня у плазмі крові. Після застосування 2,5 мг  $^{14}\text{C}$ -міченого летрозолу приблизно 82 % радіоактивності у плазмі крові припадало на частку незміненої активної речовини. Тому системний вплив метаболітів летрозолу незначний. Летрозол швидко і широко розподіляється у тканинах. Уявний об'єм розподілу у період рівноважного стану становить приблизно  $1,87 \pm 0,47$  л/кг.

### *Метаболізм*

Летрозол значною мірою зазнає метаболізму з утворенням фармакологічно неактивного карбінолового метаболіту (основний шлях елімінації). Метаболічний кліренс летрозолу (CL<sub>m</sub>) 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 неідентифікованих метаболітів, а також виведення незміненого препарату із сечею і калом відіграють лише незначну роль у загальній елімінації летрозолу.

### *Виведення*

Уявний кінцевий період напіввиведення з плазми крові становить приблизно 2-4 доби. Після щоденного прийому 2,5 мг препарату рівноважна концентрація летрозолу досягається протягом 2-6 тижнів, при цьому вона приблизно у 7 разів вища, ніж після одноразового прийому тієї ж дози. Водночас значення рівноважної концентрації у 1,5-2 рази перевищує те значення рівноважної концентрації, яке можна було б завбачити на основі розрахунків, виходячи з величин, зареєстрованих після прийому одноразової дози препарату. Це вказує на те, що при щоденному застосуванні летрозолу у дозі 2,5 мг його фармакокінетика має дещо нелінійний характер. Оскільки рівноважна концентрація летрозолу підтримується під час лікування протягом тривалого

часу, можна зробити висновок про те, що накопичення летрозолу не відбувається.

### *Лінійність/нелінійність*

Фармакокінетика летрозолу була пропорційною дозі після застосування одноразової пероральної дози до 10 мг (діапазон доз від 0,01 до 30 мг), а також після щоденних доз до 1,0 мг (діапазон доз від 0,1 до 5 мг). Після застосування одноразової пероральної дози 30 мг спостерігалось незначне, але більш ніж пропорційне дозі збільшення показника AUC. 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*

#### Хворі літнього віку

Фармакокінетика летрозолу не залежить від віку.

#### Хворі з порушеннями функції нирок

У дослідженнях, які проводилися за участю добровольців з різним станом функції нирок (24-годинний кліренс креатиніну варіював від 9 до 116 мл/хв), відзначалося, що фармакокінетика летрозолу не змінювалася після одноразової дози 2,5 мг. Корекція дози пацієнтам із порушеннями функції нирок (кліренс креатиніну  $\geq 10$  мл/хв) не потрібна. Інформація щодо пацієнтів із тяжкими порушеннями функції нирок (кліренс креатиніну  $< 10$  мл/хв) обмежена.

#### Хворі з порушеннями функції печінки

У дослідженнях, проведених за участю осіб з різним станом функції печінки, повідомлялося, що у пацієнтів з помірно вираженими порушеннями функції печінки (клас B 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 у пацієнтів без порушень функції печінки. Отже, препарат Летрозол Астра слід з обережністю застосовувати пацієнтам з тяжкими порушеннями функції печінки, зважаючи на співвідношення користь/ризик для кожного окремого пацієнта.

### **Показання**

- Ад'ювантна терапія гормонопозитивного інвазивного раку молочної залози на ранніх стадіях у жінок у постменопаузальний період.

- Розширена ад'ювантна терапія інвазивного раку молочної залози на ранніх стадіях у жінок у постменопаузальний період, яким була проведена стандартна ад'ювантна терапія тамоксифеном протягом 5 років.
- Терапія першої лінії гормонозалежного поширеного раку молочної залози у жінок у постменопаузі.
- Лікування поширених форм раку молочної залози у жінок у постменопаузі (природної або спричиненої штучно) після рецидиву або прогресування захворювання, які отримували попередню терапію антиестрогенами.
- Неoad'ювантна терапія у жінок у постменопаузі з гормонопозитивним, HER-2-негативним раком молочної залози, яким не підходить хіміотерапія і не показане невідкладне хірургічне втручання.

Ефективність препарату для пацієток з 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 взаємодії**

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

На сьогодні клінічний досвід застосування летрозолу в комбінації з естрогенами або іншими протираковими препаратами, крім тамоксифену, відсутній. Тамоксифен, інші антиестрогенні препарати або естрогеновмісні лікарські засоби можуть нівелювати фармакологічну дію летрозолу. Крім того, доведено, що у разі одночасного застосування тамоксифену та летрозолу суттєво знижуються плазмові концентрації летрозолу. Слід уникати одночасного застосування летрозолу з тамоксифеном, іншими антагоністами естрогенів або естрогенами.

Лікарські засоби, які можуть підвищувати концентрацію летрозолу в сироватці крові

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

Лікарські засоби, які можуть знижувати концентрацію летрозолу в сироватці крові

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

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

Лікарські засоби, системні концентрації яких в сироватці крові можуть змінюватися під впливом летрозолу

*In vitro* летрозол пригнічує ізоферменти цитохрому P450 – CYP2A6 і помірно CYP2C19, але клінічне значення цього явища невідоме. Проте слід дотримуватися обережності при одночасному застосуванні летрозолу і лікарських засобів, виведення яких переважно залежить від CYP2C19 і які мають вузький терапевтичний діапазон (таких як фенітоїн, 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

вужьким терапевтичним діапазоном, який часто застосовують як супутній препарат для цільової популяції летрозолу) показали, що спільне застосування летрозолу 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 щодо застосування**

### *Порушення функції нирок*

Немає даних щодо застосування летрозолу для лікування пацієток із кліренсом креатиніну менше 10 мл/хв. Перед призначенням препарату таким пацієткам слід зважити на співвідношення потенційного ризику і очікуваного ефекту лікування.

### *Холестерин*

Слід розглянути проведення моніторингу рівня холестерину в сироватці крові. Повідомлялося про гіперхолестеринемію у пацієток, які застосовували летрозол, та у пацієток, які застосовували тамоксифен. Крім того, у пацієток, які застосовували летрозол, повідомлялося про збільшення загального холестерину (зазвичай не натще) у пацієнтів, які застосовували монотерапію та мали початковий рівень загального холестерину в сироватці крові в межах норми. Деякі з цих пацієток потребували застосування гіполіпідемічних препаратів.

### *Порушення функції печінки*

У пацієток з тяжкою печінковою недостатністю (клас С за шкалою Чайлда-П'ю) системна експозиція та період напіввиведення летрозолу 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 летрозолом у жінок з остеопорозом та/або переломами в анамнезі або тих, хто має підвищений ризик розвитку остеопорозу, необхідно оцінити мінеральну щільність кісткової тканини до початку лікування, протягом лікування та після завершення лікування летрозолом.

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

### *Менопаузальний статус*

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

### *Тендиніт та розрив сухожилля*

Можливі (рідко) тендиніт та розрив сухожилля. Необхідне ретельне обстеження пацієнок 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 спостерігалось. Помірні зменшення кількості лімфоцитів невизначеного клінічного значення спостерігалися у деяких пацієнок, які застосовували летрозол у дозі 2,5 мг. Таке зниження кількості лімфоцитів мало транзиторний характер приблизно у половини пацієнок, що зазнали впливу. Повідомляли, що у двох пацієнок, які застосовували летрозол, розвинулася тромбоцитопенія, взаємозв'язок із летрозолом не був з'ясований.

### *Інші застереження*

Слід уникати одночасного застосування летрозолу та тамоксифену, інших антагоністів естрогенів або естрогенвмісних лікарських засобів, оскільки ці засоби можуть нівелювати фармакологічну дію летрозолу (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

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

*Застосування у період вагітності або годування груддю.*

*Жінки у перименопаузальному стані або жінки репродуктивного віку*

Летрозол слід застосовувати тільки жінкам із чітко встановленим постменопаузальним статусом. Повідомлялося про спонтанні аборти або



вроджені аномалії у новонароджених, матері яких приймали летрозол. З огляду на повідомлення про поновлення функції яєчників у жінок на тлі лікування летрозолом, незважаючи на чіткий постменопаузальний статус на початку терапії, лікар за потреби повинен обговорити з пацієнткою адекватні протизаплідні засоби.

### *Вагітність*

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

Летрозол протипоказаний для застосування у період вагітності.

### *Годування груддю*

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

Летрозол протипоказаний для застосування у період годування груддю.

### *Фертильність*

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

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

Вплив летрозолу на здатність керувати автотранспортом або іншими механізмами незначний. Оскільки при лікуванні препаратом Летрозол Астра у хворих можуть спостерігатися загальна слабкість і запаморочення, в окремих випадках – сонливість, рекомендується обережність під час керування автотранспортом або роботи зі складними механізмами.

### **Спосіб застосування та дози**

*Дорослі, у т. ч. пацієнти літнього віку.* Рекомендована доза препарату Летрозол Астра становить 2,5 мг 1 раз на добу. В ад'ювантній та розширеній ад'ювантній терапії лікування летрозолом повинно тривати протягом 5 років або поки не

настане рецидив захворювання. Хворим із метастазами терапію летрозолом слід продовжувати доти, доки ознаки прогресування захворювання не стануть очевидними. В умовах ад'ювантного лікування також слід розглядати можливість застосування схеми послідовної терапії (летрозол протягом 2 років з подальшим переходом на прийом тамоксифену протягом 3 років).

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

Для пацієнок літнього віку корекція дози препарату не потрібна.

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

*Пацієнтки з порушеннями функції печінки та/або нирок.* Для пацієнок 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 щодо пацієнок із нирковою недостатністю з кліренсом креатиніну  $< 10$  мл/хв або тяжкими порушеннями функції печінки недостатні. Пацієнтки з тяжкими порушеннями функції печінки (клас С за шкалою Чайлда-П'ю) потребують ретельного нагляду.

#### *Спосіб застосування*

Препарат Летрозол Астра слід приймати перорально незалежно від вживання їжі, оскільки їжа не впливає на ступінь абсорбції препарату.

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

#### *Діти.*

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

## Передозування

Повідомлялося про поодинокі випадки передозування летрозолу.

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

## Побічні ефекти

	Моноterapia летрозолом
	Летрозол- >тамоксифен
	Тамоксифен - >Ллетрозол
	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 розлади 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 препаратом.

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

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

### Опис окремих побічних реакцій

#### *Небажані реакції з боку серця*

В умовах ад'ювантного лікування, крім представлених у таблиці 1 даних, повідомлялося 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 повідомлялося 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.

#### *Небажані реакції з боку кістково-м'язової системи*

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 значущої кількості пацієнток групи лікування летрозолом (переломи кісток – 10,4 % і остеопороз – 12,2 %), ніж у пацієнток групи плацебо (5,8 % та 6,4 % відповідно). Медіана тривалості лікування становила 5 років для летрозолу порівняно з 3 роками для плацебо.

#### *Повідомлення про підозрювані побічні реакції.*

Повідомлення про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу є важливим. Це дає змогу вести безперервний моніторинг балансу показника користь/ризик застосування препарату. Спеціалісти у галузі охорони

здоров'я зобов'язані повідомляти про будь-які випадки підозрюваних побічних реакцій через систему фармаконагляду.

**Термін придатності**

3 роки.

**Умови зберігання**

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

Зберігати в недоступному для дітей місці.

**Упаковка**

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

**Категорія відпуску**

За рецептом.

**Виробник**

ТОВ «АСТРАФАРМ».