

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ЛЕТРОВІСТА
(LETROVISTA)

Склад:

діюча речовина: letrozole;

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

допоміжні речовини: лактоза, моногідрат; целюлоза мікрोकристалічна; крохмаль кукурудзяний прежелатинізований; натрію крохмальгліколят (тип А); магнію стеарат; діоксид кремнію колоїдний безводний;

покриття: гіпромелоза (Е 464), тальк (Е 553b), макрогол 8000, титану діоксид (Е 171), заліза оксид жовтий (Е 172)

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: жовті, круглі, двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з тисненням «L900» з одного боку і «2,5» з іншого.

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 лікарський засіб.

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 із субодиницею цього ферменту — гемом цитохрому P₄₅₀, що призводить до зниження біосинтезу естрогенів у всіх тканинах. У здорових жінок у постменопаузі одноразова доза летрозола, яка становить 0,1 мг, 0,5 мг та 2,5 мг, знижує рівень естрогену й естрадіолу в сироватці крові (порівняно з початковим рівнем) на 75 % і на 78 % відповідно. Максимальне зниження досягається через 48–78 годин.

У жінок із поширеною формою раку молочної залози у постменопаузі щоденне застосування летрозола у дозі 0,1–5 мг знижує рівень естрадіолу, естрогену та естрогену сульфату у плазмі крові на 75–95 % порівняно з початковим рівнем. При застосуванні лікарського засобу у дозі 0,5 мг і більше у багатьох випадках концентрація естрогену та естрогену сульфату виявляється нижче межі чутливості методу, що використовується для визначення гормонів. Це вказує на те, що за допомогою даних доз лікарського засобу 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 концентрації у плазмі крові кортизолу, альдостерону, 11-деоксикортизолу, 17-гідроксипрогестерону, адренокортикотропного 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 жодного помітного зменшення синтезу альдостерону чи кортизолу. Таким чином, немає необхідності призначати глюкокортикоїди та мінералокортикоїди.

У здорових жінок у постменопаузі після одноразового застосування летрозола 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 0,1–5 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 концентрації лютеїнізуючого гормону (ЛГ) та фолікулостимулюючого гормону (ФГ) у плазмі крові, а також не було відзначено змін функції щитовидної залози, яку оцінювали за рівнями тиреотропного гормону (ТТГ), тритодтироніну (Т₃) та тироксину (Т₄). *Фармакокінетика.*

Всмоктування. Летрозол швидко і повністю всмоктується зі шлунково-кишкового тракту (середня біодоступність становить 99,9 %). Їжа незначною мірою знижує швидкість абсорбції (середній час досягнення максимальної концентрації летрозола в крові (t_{max}) становить 1 годину при прийомі лікарського засобу летрозол натще і 2 години — при прийомі з їжею; середнє значення максимальної концентрації летрозола в крові (C_{max}) становить 129 ± 20,3 нмоль/л при прийомі натще і 98,7 ± 18,6 нмоль/л — при прийомі з їжею), однак ступінь всмоктування летрозола (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 летрозола з білками плазми крові становить приблизно 60 % (переважно з альбуміном — 55 %). Концентрація летрозола в еритроцитах — майже 80 % його рівня у

плазмі крові. Після застосування 2,5 мг ^{14}C -міченого летрозолу приблизно 82 % радіоактивності у плазмі крові припадало на частку незміненої активної речовини. Тому системний вплив метаболітів летрозолу незначний. Летрозол швидко і широко розподіляється у тканинах. Уявний об'єм розподілу у рівноважному стані досягає приблизно $1,87 \pm 0,47$ л/кг.

Метаболізм і виведення. Летрозол значною мірою зазнає метаболізму з утворенням фармакологічно неактивного карбінолового метаболіту — основний шлях елімінації. Метаболічний кліренс летрозолу (CL_m) становить 2,1 л/год, що менше за величину печінкового кровотоку (приблизно 90 л/год). 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 лікарського засобу із сечею і калом відіграє лише незначну роль у загальній елімінації летрозолу. Протягом 2 тижнів після введення здоровим добровольцям у постменопаузі 2,5 мг ^{14}C -міченого летрозолу в сечі було виявлено $88,2 \pm 7,6$ % радіоактивності, у калі — $3,8 \pm 0,9$ %. Принаймні 75 % радіоактивності, що виявляється у сечі за період до 216 годин ($84,7 \pm 7,8$ % дози летрозолу), припадало на глюкуронідні кон'югати карбінолового метаболіту, майже 9 % — на два інші неідентифіковані метаболіти та 6 % — на незмінений летрозол.

Уявний кінцевий період напіввиведення з плазми крові ($t_{1/2}$) становить приблизно 2-4 доби. Після щоденного прийому 2,5 мг лікарського засобу 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 лікарського засобу. 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, то 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. При застосуванні щоденних доз 2,5 та 5 мг значення AUC збільшувалося приблизно у 3,8 та 12 разів замість 2,5 та 5 разів відповідно при порівнянні з дозою 1,0 мг/добу. Таким чином, рекомендована доза 2,5 мг/добу може бути граничною дозою, 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. У дослідженні, яке проводилося за участю 19 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. Крім того, у вищезазначеному дослідженні оцінювали вплив порушення функції нирок на дію летрозолу, аналіз коваріат 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 летрозолу у плазмі крові у рівноважному стані (C_{min}). Крім того, дані досліджень AR/BC2 та AR/BC3 лікування другої лінії метастатичного раку молочної залози продемонстрували відсутність негативного впливу

летрозолу на кліренс креатиніну або погіршення функції нирок.

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

У подібному дослідженні, проведеному за участю осіб з різним станом функції печінки, було встановлено, що у пацієнтів 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 у пацієнтів без порушень функції печінки. При дослідженні фармакокінетики одноразової дози у 8 хворих з цирозом печінки та тяжкими порушеннями її функції (клас С за шкалою Чайлда — П'ю) було відзначено збільшення AUC на 95 % і $t_{1/2}$ на 187 % відповідно порівняно з показниками у здорових добровольців. Таким чином, у пацієнок з раком молочної залози та тяжкими порушеннями функції печінки очікуються більш високі рівні летрозолу, ніж у пацієнок без тяжкої дисфункції печінки. Отже, лікарський засіб слід з обережністю застосовувати пацієнткам з тяжкими порушеннями функції печінки, зважуючи співвідношення користь/ризик для кожної окремої пацієнтки. У зв'язку з тим, що у пацієнтів, які отримували добові дози 5-10 мг/добу, не спостерігалось збільшення показників токсичності, корекція дози у напрямку її зниження не обґрунтована, хоча таким пацієнтам потрібно перебувати під ретельним наглядом. Крім того, не було відзначено жодного впливу порушень функції нирок (розрахункові значення кліренсу креатиніну становили 20–50 мл/хв) або порушень функції печінки на концентрацію летрозолу у плазмі крові у 359 пацієнок з поширеними формами раку молочної залози. Фармакокінетика летрозолу не залежить від віку.

Клінічні характеристики.

Показання.

- Ад'ювантна терапія гормонопозитивного інвазивного раку молочної залози на ранніх стадіях у жінок у постменопаузальний період.
- Розширена ад'ювантна терапія інвазивного раку молочної залози на ранніх стадіях у жінок у постменопаузальний період, яким була проведена стандартна ад'ювантна терапія тамоксифеном протягом 5 років.
- Терапія першої лінії гормонозалежного поширеного раку молочної залози у жінок у постменопаузі.
- Лікування поширених форм раку молочної залози у жінок у постменопаузі (природної або спричиненої штучно) після рецидиву або прогресування захворювання, які отримували попередню терапію антиестрогенами.
- Неоад'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 лікарського засобу для пацієнок з гормононегативним раком молочної залози не доведена.

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до активної речовини або до будь-якого іншого компонента лікарського засобу.
- Ендокринний статус, характерний для передменопаузального періоду.
- Вагітність, період годування груддю.
- Жінки репродуктивного віку.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

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 концентрація летрозолу, що спостерігається у плазмі крові у період рівноважного стану за типових клінічних умов.

Дотепер клінічний досвід застосування лікарського засобу летрозол у 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, зокрема: кетоконазол, ітраконазол, вориконазол, ритонавір, кларитроміцин і телітроміцин; CYP2A6, наприклад метоксален), може підвищувати експозицію летрозолу. Тому пацієнткам, яким показані потужні інгібітори CYP3A4 і CYP2A6, рекомендується бути обережними 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 бути обережними при їх застосуванні. Індуктори CYP2A6 невідомі.

Одночасне застосування лікарського засобу летрозол (2,5 мг) і тамоксифену 20 мг один 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 препаратом ЛетроВіста як і частота виникнення

небажаних реакцій, не збільшувалися, якщо лікарський засіб застосовували одразу після застосування тамоксифену. Механізм цієї взаємодії невідомий.

Лікарські засоби, системні концентрації яких у сироватці крові можуть змінюватися при застосуванні летрозолу.

In vitro летрозол пригнічує ізофермент 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 (наприклад, фенітоїн, клопідрогель). Субстрат із 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 лікарський засіб для цільової популяції летрозолу) показали, що сумісне 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 застосування.

Порушення функції нирок.

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

Холестерин.

Слід розглянути проведення моніторингу холестерину в сироватці крові. У ході дослідження із застосуванням ад'ювантного лікування повідомлялося про гіперхолестеринемію у 52,3 % пацієнтів, які застосовували летрозол, та у 28,6 % пацієнтів, які застосовували тамоксифен. Повідомлялося про гіперхолестеринемію 3–4 ступеня (за критеріями оцінки ступеня тяжкості побічних реакцій — СТС) у 0,4 % пацієнток у групі летрозолу та у 0,1 % пацієнток у групі тамоксифену. Крім того, при ад'ювантній терапії збільшення $\geq 1,5 \times \text{ВМН}$ (верхня межа норми) загального холестерину (як правило, не натще) спостерігалось у пацієнтів, які застосовували монотерапію та мали початковий рівень загального холестерину в сироватці крові у межах норми (тобто $\leq 1,5 \times \text{ВМН}$) — у 151/1843 (8,2 %) у групі летрозолу проти 57/1840 (3,2 %) у групі тамоксифену. Застосування гіполіпідемічних лікарських засобів потребували 25 % пацієнтів, які застосовували летрозол, та 16 % пацієнтів, які застосовували тамоксифен.

Порушення функції печінки.

У пацієнтів з тяжкою печінковою недостатністю (клас С за шкалою Чайлда — П'ю) системна експозиція та час напіввиведення летрозолу приблизно вдвічі довший, ніж у здорової людини. Такі хворі потребують більш уважного спостереження.

Вплив на кістки.

Оскільки ЛетроВіста є потужним лікарським засобом, що знижує концентрацію естрогенів, під час ад'ювантної та розширеної ад'ювантної терапії у жінок з остеопорозом та/або переломами в анамнезі або тих, хто має підвищений ризик розвитку остеопорозу, необхідно оцінювати мінеральну щільність кісткової тканини до початку лікування, протягом лікування та після завершення лікування летрозолом. В умовах ад'ювантного лікування також слід розглядати можливість застосування схеми послідовної терапії (летрозол протягом 2 років з подальшим переходом на прийом тамоксифену протягом 3 років) залежно від профілю безпеки пацієнтки.

Тендиніт та розрив сухожилля.

Може виникнути (рідко) тендиніт та розрив сухожилля. Необхідне ретельне обстеження пацієнток та застосування відповідних заходів (наприклад, іммобілізація) для ураженого сухожилля у разі потреби (див. розділ «Побічні реакції»).

Менопаузальний статус.

У пацієнток із нез'ясованим менопаузальним статусом необхідно до початку лікування препаратом ЛетроВіста визначити рівень лютеїнізуючого гормону (ЛГ), фолікулостимулюючого гормону (ФСГ) та/або естрадіолу. Застосовувати лікарський засіб летрозол повинні тільки жінки з постменопаузальним ендокринним статусом.

Порушення лабораторних показників.

Дозозалежного впливу лікарського засобу ЛетроВіста на будь-які гематологічні або біохімічні показники не спостерігалось. Помірне зменшення кількості лімфоцитів невизначеного клінічного значення спостерігалось у деяких пацієнтів, які застосовували препарат у дозі 2,5 мг. Таке зниження кількості лімфоцитів мало транзиторний характер приблизно у половини пацієнток, які зазнали впливу летрозолу. У двох пацієнток розвинулася тромбоцитопенія, однак зв'язок із досліджуваним препаратом не був з'ясований. Пацієнтки рідко виходили із дослідження через зміни лабораторних показників, пов'язані чи не пов'язані із застосуванням лікарського засобу.

Інші застереження.

Слід уникати одночасного застосування лікарського засобу летрозол і тамоксифену, інших антагоністів естрогенів чи естрогеновмісних лікарських засобів, оскільки ці речовини можуть нівелювати фармакологічну дію летрозолу.

Важлива інформація про допоміжні речовини.

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

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Жінки у перименопаузальному стані або жінки репродуктивного віку. Лікарський засіб ЛетроВіста слід застосовувати тільки жінкам з чітко встановленим постменопаузальним статусом. Існують постмаркетингові повідомлення про спонтанні аборти або вроджені аномалії у новонароджених, матері яких приймали летрозол.

З огляду на повідомлення про поновлення функції яєчників у жінок на тлі лікування

препаратом Летровіста, незважаючи на чіткий постменопаузальний статус на початку терапії, лікар за потреби повинен обговорити з пацієнткою адекватні протизаплідні засоби.

Вагітність. Лікарський засіб Летровіста може спричиняти вроджені вади розвитку у разі його застосування під час вагітності (зрощення губ, зовнішні статеві органи проміжного типу). Результати досліджень на тваринах показали наявність репродуктивної токсичності. Тому препарат протипоказаний для застосування у період вагітності.

Період годування груддю. Невідомо, чи екскретується летрозол та його метаболіти у грудне молоко людини. Ризик для новонародженого/немовляти виключити не можна. Лікарський засіб Летровіста протипоказаний для застосування під час годування груддю. **Фертильність.** Фармакологічною дією летрозолу є зниження продукування естрогену шляхом інгібування ароматази. У жінок у пременопаузі інгібіція синтезу естрогену призводить до відповідного підвищення рівня гонадотропінів (ЛГ, ФСГ). Підвищення рівня ФСГ насамперед стимулює ріст фолікулів, що може індукувати овуляцію.

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

Вплив лікарського засобу Летровіста 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 бути обережними під час керування автотранспортом або роботи з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Дорослі, у тому числі пацієнти літнього віку. Рекомендована доза лікарського засобу Летровіста становить 2,5 мг 1 раз на добу. В ад'ювантній та розширеній ад'ювантній терапії лікування препаратом повинно тривати протягом 5 років або до рецидиву пухлини залежно від того, що настане раніше.

Хворим із метастазами терапію лікарським засобом Летровіста 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 лікарським засобом Летровіста слід продовжувати протягом 4–8 місяців, щоб досягнути оптимального зменшення пухлини. Якщо відповідь на лікування недостатня, слід припинити терапію препаратом летрозол і призначити планове хірургічне втручання та/або обговорити з пацієнткою варіанти подальшого лікування.

Для пацієнток літнього віку корекція дози лікарського засобу не потрібна.

Пацієнтки із порушеннями функції печінки та/або нирок. Для пацієнток з ураженнями печінки від легкого до середнього ступеня (клас А та В за шкалою Чайлда — П'ю) або нирок (при кліренсі креатиніну ≥ 10 мл/хв) корекція дози лікарського засобу не потрібна. Наявні дані щодо пацієнток із нирковою недостатністю з кліренсом креатиніну < 10

мл/хв або тяжкими порушеннями функції печінки недостатні. Пацієнти з тяжкими порушеннями функції печінки (клас С за класифікацією Чайлда — П'ю) потребують ретельного нагляду. *Спосіб застосування.*

Лікарський засіб ЛетроВіста слід приймати перорально, незалежно від вживання їжі, оскільки їжа не впливає на ступінь абсорбції лікарського засобу.

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.

Лікарський засіб не застосовують дітям, оскільки ефективність та безпека його застосування для цієї категорії пацієнтів не вивчалися в межах клінічних досліджень. Наявні дані обмежені, тому неможливо розробити рекомендації стосовно дозування.

Передозування.

Повідомлялося про поодинокі випадки передозування летрозолу.

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

Побічні реакції.

Частоту небажаних реакцій при застосуванні летрозолу визначали переважно на основі даних, отриманих у ході клінічних досліджень.

Лікарський засіб загалом добре переносився у всіх дослідженнях як терапія першої і другої лінії при лікуванні поширеного раку молочної залози, як ад'ювантна терапія раку молочної залози на ранніх стадіях і як розширена ад'ювантна терапія раку молочної залози у жінок, які раніше одержували стандартну ад'ювантну терапію тамоксифеном. Майже в 1/3 пацієнток, які лікувалися препаратом летрозол при метастатичних і неоад'ювантних станах, приблизно у 75 % пацієнток при ад'ювантному призначенні (обидві групи приймали і летрозол, і тамоксифен, медіана лікувального періоду становила 60 місяців) і майже у 80 % пацієнток при розширеній ад'ювантній терапії (і летрозол, і плацебо, медіана лікувального періоду 60 місяців) спостерігалися побічні реакції. Взагалі побічні реакції, які спостерігалися, мали переважно слабкий або помірно виражений характер і у більшості випадків були пов'язані з дефіцитом естрогенів. Найчастіше у звітах про клінічні дослідження згадувалися побічні реакції у вигляді припливів, гіперхолестеринемії, артралгії, нудоти, посиленого потовиділення та стомлюваності. До серйозних небажаних реакцій, що можуть розвиватися на тлі лікування препаратом ЛетроВіста, належать такі явища з боку опорно-рухового апарату, як остеопороз та/або переломи кісток, та явища з боку серцево-судинної системи (у 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. Категорії частоти цих небажаних реакцій вказані у таблиці 1.

Побічні явища зазначені за частотою виникнення, першими зазначаються найбільш розповсюджені. 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 ($< 0,01\%$), частота невідома (неможливо оцінити, виходячи з наявних даних).

Таблиця 1

Системи органів	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 невідома	Анафілактичні реакції
З боку обміну речовин, метаболізму	Дуже часто	Гіперхолестеринемія
	Часто	Анорексія, підвищення апетиту
З боку психіки	Часто	Депресія
	Нечасто	Тривожність (включаючи нервозність), дратівливість
З боку нервової системи	Часто	Головний біль, запаморочення
	Нечасто	Сонливість, безсоння, погіршення пам'яті, дизестезія (включаючи парестезію, гіпестезію), порушення смакових відчуттів, інсульт, зап'ястковий тунельний синдром
З боку органів зору	Нечасто	Катаракта, подразнення ока, затьмарення зору
З 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)
З боку судинної системи	Дуже часто	Гарячі припливи
	Часто	Артеріальна гіпертензія
	Нечасто	Тромбофлебіт (включаючи тромбофлебіт поверхневих та глибоких вен)
	Рідко	Легенева емболія, артеріальний тромбоз, цереброваскулярний інфаркт
З боку респіраторної системи, органів грудної клітки та середостіння	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, жовтяниця
	Частота невідома	Гепатит
З боку шкіри та підшкірної клітковини	Дуже часто	Посилене потовиділення
	Часто	Алопеція, висипи (включаючи еритематозні, макулопапулярні, псоріатичні та везикулярні висипи), 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	Артралгія
	Часто	Біль у м'язах, біль у кістках ¹ , остеопороз, переломи кісток, артрит
	Нечасто	Тендиніт
	Рідко	Розрив сухожилля
	Частота невідома	Синдром «клацаючого 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 місті введення	Дуже часто	Стомлюваність (включаючи астенію, нездужання)
	Часто	Периферичний набряк, біль у грудях
	Нечасто	Підвищення температури, сухість слизових оболонок, відчуття спраги, генералізований набряк
Лабораторні показники	Часто	Збільшення маси тіла
	Нечасто	Зменшення маси тіла

¹ Тільки при лікуванні метастатичного ураження.

Деякі небажані реакції спостерігалися зі значно відмінною частотою в умовах ад'ювантного лікування. У таблицях нижче представлена інформація про значущі відмінності при терапії летрозолом порівняно з монотерапією тамоксифеном та летрозол-тамоксифеновою послідовною схемою лікування.

Таблиця 2

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

Небажані побічні реакції	Летрозол, 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 %
Громбоемболічні 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 прийому останньої дози.

У будь-який час — включає період подальшого спостереження після закінчення або відміни досліджуваного лікування.

Різниця заснована на співвідношенні ризиків та 95 % довірчих інтервалах.

Таблиця 3.

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

Побічні реакції	Монотерапія летрозолом	Летрозол → тамоксифен	Тамоксифен → летрозол
	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 летрозолом.

** Значуще більше, ніж у групі монотерапії летрозолом.

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 2, спостерігалися такі

небажані явища при застосуванні 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 застосуванні 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 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 більшій кількості пацієнтів групи лікування препаратом летрозол (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.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції.

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їх законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу до Державного експертного центру МОЗ України за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua/>

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 30 °С в оригінальній упаковці для захисту від вологи у недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 10 таблеток у блістері. По 3 блістери у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Сінтон Хіспанія, С.Л.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Вул. К/Кастелло, no1, Сант Боі де Ллобрегат, Барселона, 08830, Іспанія.