

**ІНСТРУКЦІЯ**  
**для медичного застосування лікарського засобу**

**ЛЕТРОМАРА®**  
**(LETROMARA)**

**Склад:**

*діюча речовина:* letrozole;

1 таблетка містить летрозолу 2,5 мг у перерахуванні на 100 % речовину;

*допоміжні речовини:* лактози моногідрат, крохмаль кукурудзяний, целюлоза мікрокристалічна 101, гідроксипропілметилцелюлоза (15), натрію крохмальгліколят (тип А), магнію стеарат; склад плівкової оболонки: Sepifilm™ 050 (метилгідроксипропілцелюлоза, целюлоза мікрокристалічна, ацетильовані (або ацетати складних ефірів) моно- та дигліцериди), Sepisperse™ Dry 3214 Jaune (гідроксипропілметилцелюлоза, целюлоза мікрокристалічна, титану діоксид (E 171), рибофлавін (E 101)).

**Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

*Основні фізико-хімічні властивості:* таблетки круглої форми з двоопуклою поверхнею, вкриті плівковою оболонкою коричнювато-жовтого або оранжевато-жовтого 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 з участю ферменту ароматази, який перетворює андрогени, що синтезуються у надниркових залозах (у першу чергу 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 з субодиноцею цього ферменту – гемом цитохрому P 450, що призводить до зниження біосинтезу естрогенів у всіх тканинах.

У здорових жінок у постменопаузі одноразова доза летрозолу, яка становить 0,1 мг або 0,5 мг, або 2,5 мг, знижує рівень естрогену 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 мг до 5 мг знижує рівні естрадіолу, естрогену та естрогену сульфату у плазмі крові на 75-95 % від початкового рівня. При застосуванні препарату у дозі 0,5 мг і більше у багатьох випадках концентрації естрогену та естрогену 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, АКТГ, а також активності реніну не було виявлено. Проведення тесту стимуляції з 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 глюкокортиккоїди 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 пацієток 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 пацієток, які отримували летрозол, не було відзначено змін концентрацій лютеїнізуючого та фолікулоstimулюючого гормонів у плазмі крові, а також не було відзначено змін функцій щитовидної залози, які оцінювали за рівнями тиреотропного гормону Т<sub>4</sub> і Т<sub>3</sub>.

#### *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») 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 летрозолу з білками плазми крові становить приблизно 60 % (переважно з альбуміном – 55 %). Концентрація летрозолу в еритроцитах – майже 80 % від його рівня у плазмі крові. Після застосування 2,5 мг <sup>14</sup>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 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 є меншим за величину печінкового кровотоку (приблизно 90 л/год). Було виявлено, що перетворення летрозолу на його метаболіт здійснюється під впливом ізоферментів CYP3A4 і CYP2A6 цитохрому P 450. 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 летрозолу. 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 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 спостерігалось 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 при порівнянні 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 дослідженнях, які проводили з участю добровольців з різним станом функції нирок (24-годинний кліренс креатиніну варіював від 9 до 116 мл/хв), відзначалося, що після одноразового прийому летрозолу у дозі 2,5 мг його фармакокінетика не змінювалась. 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.

В осіб з помірно вираженим порушенням функції печінки (клас В за шкалою Чайлд-П'ю) середні

величини площі під кривою «концентрація – час» (AUC) були на 37 % вищі, ніж у здорових осіб, але залишалися у межах того діапазону значень, які спостерігалися в осіб без порушень функції печінки. При дослідженні фармакокінетики одноразової дози у хворих на цироз печінки та з тяжкими порушеннями її функції (клас С за шкалою Чайлд-П'ю) було відзначено збільшення AUC на 95 % та  $t_{1/2}$  на 187 % відповідно порівняно з показниками у здорових добровольців. Таким чином, у пацієток з раком молочної залози та тяжким порушенням функції печінки очікуються більш високі рівні летрозолу, ніж у пацієток без тяжкої дисфункції печінки. Отже, препарат Летромара® слід з обережністю застосовувати пацієткам з тяжким порушенням функції печінки, зважуючи на співвідношення користь /ризик для кожної окремої пацієнтки. У зв'язку з тим, що у пацієнтів, які отримували добові дози від 5 мг до 10 мг/добу, не спостерігалось збільшення показників токсичності, корекція дози у напрямку її зниження не обґрунтована, хоча таким пацієнтам потрібно перебувати під ретельним наглядом лікарів. 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 летрозолу у плазмі крові у пацієток 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.
  - 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.
- Жінки репродуктивного віку.

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

Метаболізм летрозолу частково відбувається з 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 ненасичується при концентраціях у 150 разів більших, ніж концентрації летрозолу, що спостерігаються у плазмі крові у період рівноважного стану за типових клінічних умов.

На даний час 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 концентрації летрозолу в сироватці крові**

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

#### **Лікарські засоби, які можуть знижувати концентрації 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 пацієнтам, яким показані потужні індуктори CYP3A4, рекомендується проявляти обережність при їх застосуванні. Індуктори CYP2A6 невідомі.

Одночасне застосування летрозолу (2,5 мг) і тамоксифену 20 мг 1 раз на добу призводило до зниження рівня летрозолу у 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 летрозол 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 P 450 – 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 вузьким терапевтичним діапазоном, який часто застосовують як супутній препарат для цільової популяції летрозолу) показали, що спільне застосування летрозолу і цих лікарських засобів не спричиняє клінічно значущої лікарської взаємодії.

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

### **Особливості застосування.**

#### *Порушення функції нирок*

Немає даних щодо застосування летрозолу для лікування пацієнок з кліренсом креатиніну □ 10 мл/хв. Перед призначенням препарату таким пацієнтам слід зважити на співвідношення потенційного ризику та очікуваного ефекту лікування.

#### *Холестерин*

У ході дослідження із застосуванням ад'ювантного лікування повідомлялося про гіперхолестеринемію у пацієнтів, які застосовували летрозол.

#### *Порушення функції печінки*

У пацієнтів з тяжкою печінковою недостатністю (клас C за шкалою Чайлд-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 Летромара® є потужним препаратом, 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 оцінити 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.

#### *Менопаузальний статус*

У пацієнок з нез'ясованим менопаузальним статусом необхідно до початку лікування препаратом Летромара® визначити рівні лютеїнізуючого гормону (ЛГ), фолікулостимулюючого гормону (ФСГ) та/або естрадіолу. Приймати препарат Летромара® слід тільки жінкам з постменопаузальним ендокринним статусом.

#### *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 пацієнтів, які застосовували летрозол у дозі 2,5 мг. Таке зниження кількості лімфоцитів мало транзиторний характер приблизно у половини пацієнтів, які зазнали впливу. У двох пацієнтів, які

застосовували летрозол, розвинулась тромбоцитопенія; взаємозв'язок із досліджуваним препаратом був нез'ясованим. Вихід пацієнтів із дослідження через порушення лабораторних показників, що були пов'язані із застосуванням препарату чи ні, був рідкісним.

#### *Інші застереження*

Слід уникати одночасного застосування препарату Летромара® і тамоксифену, інших антагоністів естрогенів чи естрогеновмісних лікарських засобів, оскільки ці речовини можуть нівелювати фармакологічну дію летрозолу.

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

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

##### *Жінки у перименопаузальному стані або жінки репродуктивного віку*

Препарат Летромара® слід застосовувати тільки жінкам з чітко встановленим постменопаузальним статусом. Існують 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 летрозолом, незважаючи на чіткий постменопаузальний статус на початку терапії, лікар за потреби повинен обговорити з пацієнткою адекватні протизаплідні засоби.

##### *Вагітність*

На основі досвіду застосування летрозолу людям, що включає окремі випадки вроджених вад (зрощення губ, зовнішні статеві органи проміжного типу), відомо, що летрозол може спричинити вроджені вади розвитку у разі його застосування у період вагітності. Результати досліджень на тваринах показали наявність репродуктивної токсичності. Препарат Летромара® протипоказаний для застосування у період вагітності.

##### *Годування груддю*

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

Препарат Летромара® протипоказаний для застосування у період годування груддю.

*Фертильність.* Фармакологічною дією летрозолу є зниження продукування естрогену шляхом інгібування ароматази. У жінок у пременопаузі інгібіція синтезу естрогену призводить до відповідного підвищення рівнів гонадотропінів (ЛГ, ФСГ). Підвищення рівня ФСГ, у свою чергу, стимулює ріст фолікулів, що може індукувати овуляцію.

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

Вплив летрозолу на здатність керувати транспортними засобами та працювати з механізмами незначний. Оскільки при лікуванні летрозолом у хворих спостерігалися загальна слабкість і запаморочення, а також 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 Летромари® становить 2,5 мг 1 раз на добу. В ад'ювантній та розширеній ад'ювантній терапії лікування препаратом Летромара® повинно тривати протягом 5 років або поки не настане рецидив захворювання. Хворим із метастазами терапію препаратом Летромара® слід продовжувати, поки 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 Летромара® слід продовжувати протягом 4-8 місяців, щоб досягнути оптимального зменшення пухлини. Якщо відповідь на лікування недостатня, слід припинити терапію препаратом Летромара® і призначити планове хірургічне втручання та/або обговорити з пацієнткою варіанти подальшого 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 порушеннями функцій печінки та/або нирок.* Для пацієнток з ураженням печінки від легкого до середнього ступеня (клас А та В за шкалою Чайлд-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 Чайлд-П'ю) потребують ретельного нагляду.

#### *Спосіб застосування*

Препарат Летромара® 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 застосовувати дітям, оскільки ефективність та безпеку застосування летрозолу для цієї категорії пацієнтів не вивчали в межах клінічних досліджень.

#### *Передозування.*

Повідомлялося про поодинокі випадки передозування летрозолу.

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

#### *Побічні реакції.*

##### Загальний огляд профілю безпеки

Летрозол 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. 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 підвищеної втомлюваності. До важливих небажаних реакцій, що можуть розвиватися на тлі лікування летрозолом, 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.

*Інфекції та інвазії:* інфекції сечовидільної системи.

*Доброякісні, злоякісні та нез'ясовані новоутворення, включаючи кісти та поліпи:* біль у пухлинних вогнищах<sup>(1)</sup>.

*З боку крові та лімфатичної системи:* лейкопенія.

*З боку імунної системи:* анафілактичні реакції.

*Метаболічні порушення та розлади харчування:* гіперхолестеринемія, анорексія, підвищення апетиту.

*З боку психіки:* депресія, тривожність (включаючи нервозність), дратівливість.

*З боку нервової системи:* головний біль, запаморочення, сонливість, безсоння, погіршення пам'яті, дизестезія (включаючи парестезію, гіпестезію), порушення смакових відчуттів, інсульт, зап'ястковий тунельний синдром.

*З боку органів зору:* катаракта, подразнення ока, затуманення зору.

*З боку серця:* відчуття серцебиття<sup>(1)</sup>, тахікардія, випадки ішемії міокарда (включаючи виникнення або погіршення перебігу стенокардії, стенокардію, що вимагає хірургічного втручання, інфаркт міокарда та ішемію міокарда).

*З боку судин:* гарячі припливи, артеріальна гіпертензія, тромбофлебіт (включаючи тромбофлебіт поверхневих та глибоких вен), легенева емболія, артеріальний тромбоз, цереброваскулярний інфаркт.

*З боку дихальної системи, торакальні та медіастинальні порушення:* задишка, кашель.

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

*З боку гепатобіліарної системи:* підвищення рівня печінкових ферментів, гепатит.

*З боку шкіри та підшкірної клітковини:* посилене потовиділення, алопеція, висипання (включаючи еритематозні, макулопапульозні, псоріатичні та везикулярні висипання), сухість шкіри, свербіж, кропив'янка, токсичний епідермальний некроліз, мультиформна еритема, ангіоневротичний набряк.

*З боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини:* артралгія, біль у м'язах, біль у кістках<sup>(1)</sup>, остеопороз, переломи кісток, артрит, синдром «клацаючого пальця».

*З боку сечовидільної системи та нирок:* підвищена частота сечовипускання.

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

*Загальні розлади та реакції у місці введення:* підвищена втомлюваність (включаючи астенію, нездужання), периферичний набряк, підвищення температури, сухість слизових оболонок, відчуття спраги, генералізований набряк.

*Дослідження:* збільшення маси тіла, зменшення маси тіла.

*(1) тільки при лікуванні метастатичного ураження.*

**Термін придатності.** 4 роки.

Не застосовувати препарат після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці.

### **Умови зберігання.**

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

Зберігати у недоступному для дітей місці.

### **Упаковка.**

По 10 таблеток у блістері. По 3 блістери у пачці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

### **Виробник.**

ПАТ «Фармак».

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

Україна, 04080, м. Київ, вул. Фрунзе, 74.

## **ИНСТРУКЦИЯ**

**по медицинскому применению лекарственного средства**

### **ЛЕТРОМАРА (LETROMARA)**

#### **Состав:**

*действующее вещество:* letrozole;

1 таблетка содержит летрозол 2,5 мг в пересчёте на 100 % вещество;

*вспомогательные вещества:* лактозы моногидрат, крахмал кукурузный, целлюлоза микрокристаллическая 101, гидроксипропилметилцеллюлоза (15), натрия крахмалгликолят (тип А), магния стеарат;

состав плёночной оболочки: Sepifilm™ 050 (метилгидроксипропилцеллюлоза, целлюлоза микрокристаллическая, ацетилованные (или ацетаты сложных эфиров) моно- и диглицериды), Sepisperse™ Dry 3214 Jaune (гидроксипропилметилцеллюлоза, целлюлоза микрокристаллическая, титана диоксид (Е 171), рибофлавин (Е 101)).

**Лекарственная форма.** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

*Основные физико-химические свойства:* таблетки круглой формы с двояковыпуклой поверхностью, покрытые пленочной оболочкой коричневатого-желтого или оранжеватого-желтого цвета.

**Фармакотерапевтическая группа.** Средства, применяемые для гормональной терапии. Антагонисты гормонов и аналогичные средства. Ингибиторы ароматазы. Летрозол.  
Код АТХ L02B G04.

### **Фармакологические свойства**

#### **Фармакодинамика.**

Летрозол – нестероидный ингибитор ароматазы (ингибитор биосинтеза эстрогена); противоопухолевый препарат.

В случаях, когда рост опухолевой ткани зависит от наличия эстрогенов, устранение опосредованного ими стимулирующего влияния является предусловием угнетения роста опухоли.

У женщин в постменопаузе эстрогены образуются преимущественно при участии фермента ароматазы, который превращает андрогены, синтезирующиеся в надпочечниках (в первую очередь андростендион и тестостерон), в эстрон (E1) и эстрадиол (E2). Поэтому с помощью специфической ингибиции фермента ароматазы можно достичь угнетения биосинтеза эстрогенов в периферических тканях и в опухолевой ткани.

Летрозол угнетает ароматазу путем конкурентного связывания с субъединицей этого фермента – гемом цитохрома P 450, что приводит к снижению биосинтеза эстрогенов во всех тканях.

У здоровых женщин в постменопаузе одноразовая доза летрозола, составляющая 0,1 мг или 0,5 мг, или 2,5 мг, снижает уровень эстрогена и эстрадиола в сыворотке крови (в сравнении с начальным уровнем) на 75-78 % и на 78 % соответственно. Максимальное снижение достигается через 48-78 часов.

У женщин с распространенной формой рака молочной железы в постменопаузе ежедневное применение летрозола в дозе от 0,1 мг до 5 мг снижает уровень эстрадиола, эстрогена и эстрогена сульфата в плазме крови на 75-95 % от начального уровня. При применении препарата в дозе 0,5 мг и более в большинстве случаев концентрации эстрогена и эстрогена сульфата оказываются ниже границы чувствительности метода, используемого для определения гормонов. Это указывает на то, что с помощью данных доз препарата достигается более выраженное угнетение синтеза эстрогенов. Супрессия эстрогенов поддерживалась в течение лечения у всех пациенток.

Летрозол – высокоспецифичный ингибитор активности ароматазы. Нарушение синтеза стероидных гормонов в надпочечниках не выявлено. У пациенток в постменопаузе, которым проводилась терапия летрозолом в суточной дозе 0,1-5 мг, клинически значимых изменений концентраций в плазме крови кортизола, альдостерона, 11-деоксикортизола, 17-гидроксипрогестерона, АКТГ, а также активности ренина не было выявлено. Проведение теста стимуляции с АКТГ через 6 и 12 недель терапии летрозолом в суточной дозе 0,1 мг; 0,25 мг; 0,5 мг; 1 мг; 2,5 мг и 5 мг не выявило какого-либо заметного уменьшения синтеза альдостерона или кортизола. Таким образом, нет необходимости назначать глюкокортикоиды и минералокортикоиды.

У здоровых женщин в постменопаузе после одноразового применения летрозола в дозах 0,1 мг; 0,5 мг и 2,5 мг изменений концентрации андрогенов (андростендиона и тестостерона) в плазме крови не выявлено. У пациенток в постменопаузе, получавших летрозол в суточной дозе от 0,1 мг до 5 мг, изменений уровня андростендиона в плазме крови также не отмечено. Все это указывает на то, что блокада биосинтеза эстрогенов не приводит к накоплению андрогенов, которые являются предшественниками эстрогенов. У пациенток, получавших летрозол, не было отмечено изменений концентраций лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов в плазме крови, а также не было отмечено изменений функций щитовидной железы, которые оценивались по уровню тиреотропного гормона T<sub>4</sub> и T<sub>3</sub>.

#### **Фармакокинетика.**

**Всасывание.** Летрозол быстро и полностью всасывается из желудочно-кишечного тракта (средняя величина биодоступности составляет 99,9 %). Еда в незначительной мере снижает скорость абсорбции, (среднее значение времени достижения максимальной концентрации летрозола в крови (t<sub>max</sub>) составляет 1 час при приеме летрозола натощак и 2 часа – при приеме с пищей; среднее значение максимальной концентрации летрозола в крови (C<sub>max</sub>) составляет 129 ± 20,3 нмоль/л при приеме натощак и 98,7 ± 18,6 нмоль/л – при приеме с пищей), однако степень всасывания летрозола (при оценке по площади под кривой «концентрация – время») не меняется. Незначительные изменения скорости

всасывания расцениваются как не имеющие клинического значения, поэтому летрозол можно применять независимо от приема пищи.

*Распределение.* Связывание летрозола с белками плазмы крови составляет приблизительно 60 % (преимущественно с альбумином – 55 %). Концентрация летрозола в эритроцитах – почти 80 % от его уровня в плазме крови. После применения 2,5 мг <sup>14</sup>C-меченного летрозола приблизительно 82 % радиоактивности в плазме крови приходилось на долю неизмененного активного вещества. Поэтому системное влияние метаболитов летрозола незначительно. Летрозол быстро и широко распределяется в тканях. Предполагаемый объем распределения в период равновесного состояния достигает приблизительно 1,87 ± 0,47 л/кг.

*Метаболизм и выведение.* Летрозол в значительной степени метаболизируется с образованием фармакологически неактивного карбинолового метаболита – основной путь элиминации. Метаболический клиренс летрозола (CL<sub>m</sub>) составляет 2,1 л/час, что меньше величины печеночного кровотока (приблизительно 90 л/ч). Было выявлено, что превращение летрозола в его метаболит осуществляется под воздействием изоферментов CYP3A4 и CYP2A6 цитохрома P 450. Образование небольшого количества других, пока что неидентифицированных метаболитов, а также выведение неизмененного препарата с мочой и калом играют лишь незначительную роль в общей элиминации летрозола. Предполагаемый конечный период полувыведения из плазмы крови составляет приблизительно 2-4 суток. После ежедневного приема 2,5 мг препарата равновесная концентрация летрозола достигается в течение 2-6 недель, при этом она приблизительно в 7 раз выше, чем после одноразового приема этой же дозы. В тоже время значение равновесной концентрации в 1,5-2 раза превышает то значение равновесной концентрации, которое можно было бы предугадать на основе расчетов, исходя из величин, зарегистрированных после приема одноразовой дозы препарата. Это указывает на то, что при ежедневном применении летрозола в дозе 2,5 мг его фармакокинетика имеет несколько нелинейный характер. Поскольку равновесная концентрация летрозола поддерживается во время лечения на протяжении длительного времени, можно сделать вывод, что накопления летрозола не происходит.

*Линейность/нелинейность.* Фармакокинетика летрозола была пропорциональной дозе после применения одноразовой пероральной дозы до 10 мг (диапазон доз от 0,01 до 30 мг), а также после ежедневных доз до 1,0 мг (диапазон доз от 0,1 до 5 мг). После применения одноразовой пероральной дозы 30 мг наблюдалось незначительное, однако более чем пропорциональное дозе увеличение показателя AUC. При применении ежедневных доз 2,5 и 5 мг значение AUC увеличилось приблизительно в 3,8 и 12 раз вместо 2,5 и 5 раз соответственно при сравнении с дозой 1,0 мг/сутки. Таким образом, рекомендованная доза 2,5 мг/сутки может быть граничной дозой, при которой непропорциональность становится видимой, тогда как при применении дозы 5 мг/сутки непропорциональность становится более выраженной. Непропорциональность дозы, вероятно, является результатом насыщения процессов метаболического выведения. Равновесные концентрации достигались через 1-2 месяца при применении всех исследуемых режимов дозирования (0,1-5,0 мг ежедневно).

*Фармакокинетика в отдельных группах пациентов.* В исследованиях, которые проводились с участием добровольцев с различным состоянием функции почек (24-часовой клиренс креатинина варьировал от 9 до 116 мл/мин), отмечалось, что после одноразового приема летрозола в дозе 2,5 мг его фармакокинетика не изменялась. Коррекция дозы пациентам с нарушением функции почек (клиренс креатинина ≥ 10 мл/мин) не нужна. Информация в отношении пациентов с тяжелым нарушением функции почек (клиренс креатинина < 10 мл/мин) ограничена. У лиц с умеренно выраженным нарушением функции печени (класс В по шкале Чайлд-Пью) средние величины площади под кривой «концентрация-время» (AUC) были на 37 % выше, чем у здоровых лиц, но оставались в пределах того диапазона значений, которые наблюдались у лиц без нарушений функции печени. При исследовании фармакокинетики одноразовой дозы у больных с циррозом печени и тяжелыми нарушениями ее функции (класс С по шкале Чайлд-Пью) было отмечено увеличение AUC на 95 % и t<sub>1/2</sub> на 187 % соответственно по сравнению с показателями у здоровых добровольцев. Таким образом, у пациенток с раком молочной железы и тяжелым нарушением функции печени ожидаются более высокие уровни летрозола, чем у пациенток без тяжелой дисфункции печени. Таким образом, препарат Летромара следует с осторожностью применять пациенткам с тяжелым нарушением функции печени, учитывая соотношение польза/риск для каждой отдельной пациентки. В связи с тем, что у пациентов, которые получали суточные дозы от 5 мг до 10 мг в сутки, не наблюдалось увеличения показателей токсичности, коррекция дозы в сторону ее снижения не обоснована, хотя такие

пациенты должны находиться под тщательным наблюдением врачей. Кроме того, не было выявлено какого-либо влияния нарушения функции почек (расчетные значения клиренса креатинина составляли 20-50 мл/мин) или нарушений функции печени на концентрацию летрозолола в плазме крови у пациенток с распространенными формами рака молочной железы. Фармакокинетика летрозолола не зависит от возраста.

### **Клинические характеристики.**

#### ***Показания.***

- Адъювантная терапия гормонопозитивного инвазивного рака молочной железы на ранних стадиях у женщин в постменопаузальный период.
- Расширенная адъювантная терапия инвазивного рака молочной железы на ранних стадиях у женщин в постменопаузальный период, которым была проведена стандартная адъювантная терапия тамоксифеном в течение 5 лет.
- Терапия первой линии гормонозависимого распространенного рака молочной железы у женщин в постменопаузе.
- Лечение распространенных форм рака молочной железы у женщин в постменопаузе (естественной или вызванной искусственно), после рецидива или прогрессирования заболевания, предварительно получавших терапию антиэстрогенами.
- Неоадъювантная терапия у женщин в постменопаузе с гормонопозитивным HER-2-негативным раком молочной железы, которым не подходит химиотерапия и не показано неотложное хирургическое вмешательство.

Эффективность препарата для пациенток с гормононегативным раком молочной железы не доказана.

#### ***Противопоказания.***

- Повышенная чувствительность к активному веществу или к какому-либо другому компоненту препарата.
- Эндокринный статус характерный для предменопаузального периода.
- Женщины репродуктивного возраста.

#### ***Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.***

Метаболизм летрозолола частично происходит при участии CYP2A6 и CYP3A4. Таким образом, на системное выведение летрозолола могут влиять лекарственные средства, которые влияют на ферменты CYP3A4 и CYP2A6. Очевидно, метаболизм летрозолола имеет низкое сродство с CYP3A4, поскольку этот фермент не насыщается при концентрациях в 150 раз больших, чем концентрации летрозолола, которые наблюдаются в плазме крови в период равновесного состояния при типичных клинических условиях. На данное время клинический опыт применения летрозолола в комбинации с эстрогенами или другими противораковыми препаратами, кроме тамоксифена, отсутствует. Тамоксифен, другие антиэстрогенные препараты или эстрогенсодержащие лекарственные средства могут нивелировать фармакологическое действие летрозолола. Кроме того, доказано, что в случае одновременного применения тамоксифена и летрозолола существенно снижаются плазменные концентрации летрозолола. Следует избегать одновременного применения летрозолола с тамоксифеном, другими антагонистами эстрогенов или эстрогенами.

#### ***Лекарственные средства, которые могут повышать концентрации летрозолола в сыворотке крови***

Ингибиторы активности CYP3A4 и CYP2A6 могут снижать метаболизм летрозолола и таким образом повышать концентрации летрозолола в плазме крови. Одновременное применение лекарственных средств, которые сильно угнетают эти ферменты (мощные ингибиторы CYP3A4 включают, но не ограничиваются: кетоконазол, итраконазол, вориконазол, ритонавир, кларитромицин и телитромицин; CYP2A6 (например метоксален)), может повышать экспозицию летрозолола. Поэтому пациенткам, которым показаны мощные ингибиторы CYP3A4 и CYP2A6, рекомендуется проявлять осторожность при их применении.

#### ***Лекарственные средства, которые могут снижать концентрации летрозолола в сыворотке крови***

Индукторы активности CYP3A4 могут повышать метаболизм летрозолола и, таким образом, снижать концентрацию летрозолола в плазме крови. Одновременное применение лекарственных средств, которые стимулируют CYP3A4 (например фенитоин, рифампицин, карбамазепин, фенобарбитал и зверобой обычный), может снижать экспозицию летрозолола. Поэтому пациенткам, которым показаны мощные

индукторы CYP3A4, рекомендуется проявлять осторожность при их применении. Индукторы CYP2A6 неизвестны.

Одновременное применение летрозолола (2,5 мг) и тамоксифена 20 мг 1 раз в сутки приводило к снижению уровня летрозолола в плазме крови в среднем на 38 %. Клинический опыт, полученный на основании исследований терапии второй линии рака молочной железы, показывает, что терапевтический эффект лечения летрозололом, как и частота возникновения нежелательных реакций, не увеличивались, если летрозолол применяли сразу после тамоксифена. Механизм этого взаимодействия неизвестен.

### **Лекарственные средства, системные концентрации которых в сыворотке крови могут изменяться под влиянием летрозолола**

*In vitro* летрозолол угнетает изоферменты цитохрома P 450 – CYP2A6 и умеренно CYP2C19, однако клиническое значение этого явления неизвестно. Однако следует придерживаться осторожности при одновременном применении летрозолола и лекарственных средств, выведение которых преимущественно зависит от CYP2C19 и которые имеют узкий терапевтический диапазон (таких как фенитоин, клопидрогел). Субстрат с узким терапевтическим диапазоном для CYP2A6 неизвестен. Исследования клинического взаимодействия с циметидином (известный неспецифический ингибитор CYP2C19 и CYP3A4) и варфарином (чувствительный субстрат для CYP2C9 с узким терапевтическим диапазоном, который часто применяют как сопутствующий препарат для целевой популяции летрозолола) показали, что совместное применение летрозолола и этих лекарственных средств не вызывает клинически значимого лекарственного взаимодействия.

Обзор базы этих клинических исследований не выявил никаких доказательств других клинически значимых взаимодействий с другими лекарственными средствами, которые часто назначаются.

### **Особенности применения.**

#### *Нарушения функции почек*

Нет данных о применении летрозолола для лечения пациенток с клиренсом креатинина 10 мл/мин. Перед назначением препарата таким пациенткам следует учитывать соотношение потенциального риска и ожидаемого эффекта от лечения.

#### *Холестерин*

В ходе исследования с применением адьювантного лечения сообщалось о гиперхолестеринемии у пациентов, которые применяли летрозолол.

#### *Нарушения функции печени*

У пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (класс C по шкале Чайлд-Пью) системная экспозиция и время полувыведения летрозолола приблизительно вдвое длиннее, чем у здорового человека. Такие больные требуют более внимательного наблюдения.

#### *Влияние на кости*

Поскольку Летромара является мощным препаратом, снижающим концентрацию эстрогенов, при адьювантной и расширенной адьювантной терапии у женщин с остеопорозом и/или переломами в анамнезе или тех, кто имеет повышенный риск развития остеопороза, необходимо оценить минеральную плотность костной ткани до начала лечения, в течение лечения и после завершения лечения летрозололом. В условиях адьювантного лечения также следует рассматривать возможность применения схемы последовательной терапии (летрозолол в течение 2 лет с дальнейшим переходом на прием тамоксифена в течение 3 лет) в зависимости от профиля безопасности пациентки.

#### *Менопаузальный статус*

У пациенток с неустановленным менопаузальным статусом необходимо до начала лечения препаратом Летромара определить уровни лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и/или эстрадиола. Принимать препарат Летромара следует только женщинам с постменопаузальным эндокринным статусом.

#### *Нарушения лабораторных показателей*

Дозозависимого влияния летрозолола на какие-либо гематологические или биохимические показатели не наблюдалось. Умеренные уменьшения количества лимфоцитов неопределенного клинического значения наблюдались у некоторых пациентов, которые применяли летрозолол в дозе 2,5 мг. Такое снижение количества лимфоцитов имело транзиторный характер приблизительно у половины пациентов, которые подверглись влиянию. У двоих пациентов, которые применяли летрозолол, развилась тромбоцитопения; взаимосвязь с исследуемым препаратом была не установлена. Выход пациентов из исследования в связи с нарушением лабораторных показателей, которые были связаны с применением препарата или нет, был

редким.

#### *Другие предупреждения*

Следует избегать одновременного применения препарата Летромара и тамоксифена, других антагонистов эстрогенов или эстрогенсодержащих лекарственных средств, поскольку эти вещества могут нивелировать фармакологическое действие летрозолола.

Препарат содержит лактозу, поэтому пациентам с редкими наследственными формами непереносимости галактозы, недостаточностью лактазы или синдромом глюкозо-галактозной мальабсорбции нельзя применять препарат.

#### ***Применение в период беременности или кормления грудью.***

##### *Женщины в перименопаузальном периоде или женщины репродуктивного возраста*

Препарат Летромара следует применять только женщинам с четко установленным постменопаузальным статусом. Существуют сообщения о спонтанных абортах или врожденных аномалиях у новорожденных, матери которых принимали летрозол.

Учитывая сообщения об обновлении функции яичников у женщин на фоне лечения летрозолом, несмотря на четкий постменопаузальный статус в начале терапии, врач при необходимости должен обговорить с пациенткой адекватные противозачаточные средства.

##### *Беременность*

Учитывая опыт применения летрозолола людям, включающий отдельные случаи врожденных пороков (сращение губ, наружные половые органы промежуточного типа), известно, что летрозолол может вызывать врожденные пороки развития в случае его применения во время беременности. Результаты исследований на животных показали наличие репродуктивной токсичности. Препарат Летромара противопоказан для применения в период беременности.

##### *Кормление грудью*

Неизвестно, экскретируется ли летрозолол и его метаболиты в грудное молоко человека. Риск для новорожденного исключить нельзя.

Препарат Летромара противопоказан для применения в период кормления грудью.

##### *Фертильность*

Фармакологическим действием летрозолола является снижение продуцирования эстрогена путем ингибирования ароматазы. У женщин в перименопаузе ингибция синтеза эстрогена приводит к соответствующему повышению уровней гонадотропинов (ЛГ, ФСГ). Повышение уровня ФСГ, в свою очередь, стимулирует рост фолликулов, что может индуцировать овуляцию.

#### ***Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами.***

Влияние летрозолола на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами незначительно. Поскольку при лечении летрозолом у больных наблюдались общая слабость и головокружение, а также в отдельных случаях сонливость, рекомендуется осторожность во время управления автотранспортом или работы со сложными механизмами.

#### ***Способ применения и дозы.***

***Взрослые, в т.ч. пациенты пожилого возраста.*** Рекомендованная доза Летромары составляет 2,5 мг 1 раз в сутки. При адьювантной и расширенной адьювантной терапии лечение препаратом Летромара должно длиться на протяжении 5 лет или пока не наступит рецидив заболевания. Больным с метастазами терапию препаратом Летромара следует продолжать до тех пор, пока признаки прогрессирования заболевания не станут очевидными. В условиях адьювантного лечения также следует рассмотреть возможность применения схемы последовательной терапии (летрозолол в течение 2 лет с дальнейшим переходом на прием тамоксифена в течение 3 лет).

В условиях неоадьювантного лечения терапию препаратом Летромара следует продолжать в течение 4-8 месяцев, чтобы достичь оптимального уменьшения опухоли. Если ответ на лечение недостаточный, следует прекратить терапию препаратом Летромара и назначить плановое хирургическое вмешательство и /или обсудить с пациенткой варианты дальнейшего лечения.

Для пациенток пожилого возраста коррекция дозы препарата не нужна.

*Дети.* Для лечения детей препарат не применять. Безопасность и эффективность применения летрозола детям не установлены. Имеющиеся данные ограничены, поэтому невозможно разработать рекомендации в отношении дозировки.

*Пациентки с нарушениями функции печени и/или почек.* Для пациенток с поражением печени от легкой до средней степени (класс А и В по шкале Чайлд-Пью) или почек (при клиренсе креатинина  $\geq 10$  мл/мин) коррекция дозы препарата не нужна. Имеющиеся данные в отношении пациентов с почечной недостаточностью с клиренсом креатинина  $< 10$  мл/мин или тяжелым нарушением функции печени недостаточны. Пациенты с тяжелым нарушением функции печени (класс С по Чайлд-Пью) требуют тщательного наблюдения.

#### *Способ применения*

Препарат Летромара следует принимать перорально независимо от приема пищи, поскольку еда не влияет на степень абсорбции препарата.

Пропущенную дозу следует принять сразу, как только пациентка вспомнит об этом. Однако, если пациентка вспомнит об этом незадолго до приема последующей дозы (за 2-3 часа), пропущенную дозу следует пропустить и принять последующую дозу согласно графику. Не следует принимать двойную дозу, поскольку при приеме суточной дозы, выше рекомендованной 2,5 мг, наблюдалась системная экспозиция, выше пропорциональной.

#### *Дети.*

Препарат не применять детям, поскольку эффективность и безопасность применения летрозола для этой категории пациентов не изучали в пределах клинических исследований.

#### *Передозировка.*

Сообщалось о единичных случаях передозировки летрозола.

Специфическое лечение по поводу передозировки неизвестно; лечение должно быть симптоматическим и поддерживающим.

#### *Побочные реакции.*

##### Общий обзор профиля безопасности

Летрозол в общем хорошо переносился во всех исследованиях как терапия первой и второй линии при лечении распространенного рака молочной железы, как адъювантная терапия рака молочной железы на ранних стадиях и как расширенная адъювантная терапия рака молочной железы у женщин, которые ранее получали стандартную адъювантную терапию тамоксифеном. В общем побочные реакции, которые наблюдались, имели преимущественно слабый или умеренно выраженный характер и в большинстве случаев были связаны с дефицитом эстрогенов. Чаще в отчетах о клинических исследованиях упоминались побочные реакции в виде приливов, гиперхолестеринемии, артралгии, тошноты, усиленного потоотделения и повышенной утомляемости. К важным нежелательным реакциям, которые могут развиваться на фоне лечения летрозолом, относятся такие явления со стороны опорно-двигательного аппарата, как остеопороз и/или переломы костей, и явления со стороны сердечно-сосудистой системы (в том числе цереброваскулярные и тромбоэмболические явления). Много побочных явлений могут быть обусловлены природными фармакологическими последствиями дефицита эстрогенов (например приливы, алопеция или вагинальное кровотечение). Большинство нежелательных реакций наблюдались в первые несколько недель лечения.

*Инфекции и инвазии:* инфекции мочевыделительной системы.

*Доброкачественные, злокачественные и неустановленные новообразования, включая кисты и полипы:* боль в опухолевых очагах (1).

*Со стороны крови и лимфатической системы:* лейкопения.

*Со стороны иммунной системы:* анафилактические реакции.

*Метаболические нарушения и нарушения питания:* гиперхолестеринемия, анорексия, повышение аппетита.

*Со стороны психики:* депрессия, тревожность (включая нервозность), раздражительность.

*Со стороны нервной системы:* головная боль, головокружение, сонливость, бессонница, ухудшение памяти, дизестезия (включая парестезию, гипестезию), нарушения вкусовых ощущений, инсульт, запястный туннельный синдром.

*Со стороны органов зрения:* катаракта, раздражение глаза, помутнение зрения.

*Со стороны сердца:* ощущение сердцебиения<sup>(1)</sup>, тахикардия, случаи ишемии миокарда (включая возникновение или ухудшение течения стенокардии, стенокардию, требующую хирургического вмешательства, инфаркт миокарда и ишемию миокарда).

*Со стороны сосудов:* горячие приливы, артериальная гипертензия, тромбофлебит (включая тромбофлебит поверхностных и глубоких вен), легочная эмболия, артериальный тромбоз, цереброваскулярный инфаркт.

*Со стороны дыхательной системы, торакальные и медиастинальные нарушения:* одышка, кашель.

*Со стороны желудочно-кишечного тракта:* тошнота, рвота, диспепсия<sup>(1)</sup>, запор, диарея, боль в животе, с тоmatит<sup>(1)</sup>, сухость во рту.

*Со стороны гепатобилиарной системы:* повышение уровня печеночных ферментов, гепатит.

*Со стороны кожи и подкожной клетчатки:* усиленное потоотделение, алопеция, высыпания (включая эритематозные, макулопапулезные, псориазические и везикулярные высыпания), сухость кожи зуд, крапивница, токсический эпидермальный некролиз, мультиформная эритема, ангионевротический отек

*Со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани:* артралгия, боль в мышцах, боль в костях<sup>(1)</sup>, остеопороз, переломы костей, артрит, синдром «щелкающего пальца».

*Со стороны мочевыделительной системы и почек:* повышенная частота мочеиспускания.

*Со стороны репродуктивной системы и молочных желез:* вагинальное кровотечение, вагинальные выделения или сухость, боль в молочных железах

*Общие нарушения и реакции в месте введения:* повышенная утомляемость (включая астению, недомогание), периферический отек, повышение температуры, сухость слизистых оболочек, чувство жажды, генерализованный отек.

*Исследования:* увеличение массы тела, уменьшение массы тела.

*(1) только при лечении метастатического поражения.*

**Срок годности.** 4 года.

Не применять препарат после окончания срока годности, указанного на упаковке.

**Условия хранения.**

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

**Упаковка.**

По 10 таблеток в блистере. По 3 блистера в пачке.

**Категория отпуска.** По рецепту.

**Производитель.**

ПАО «Фармак».

**Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности.**

Украина, 04080, г. Киев, ул. Фрунзе, 74.