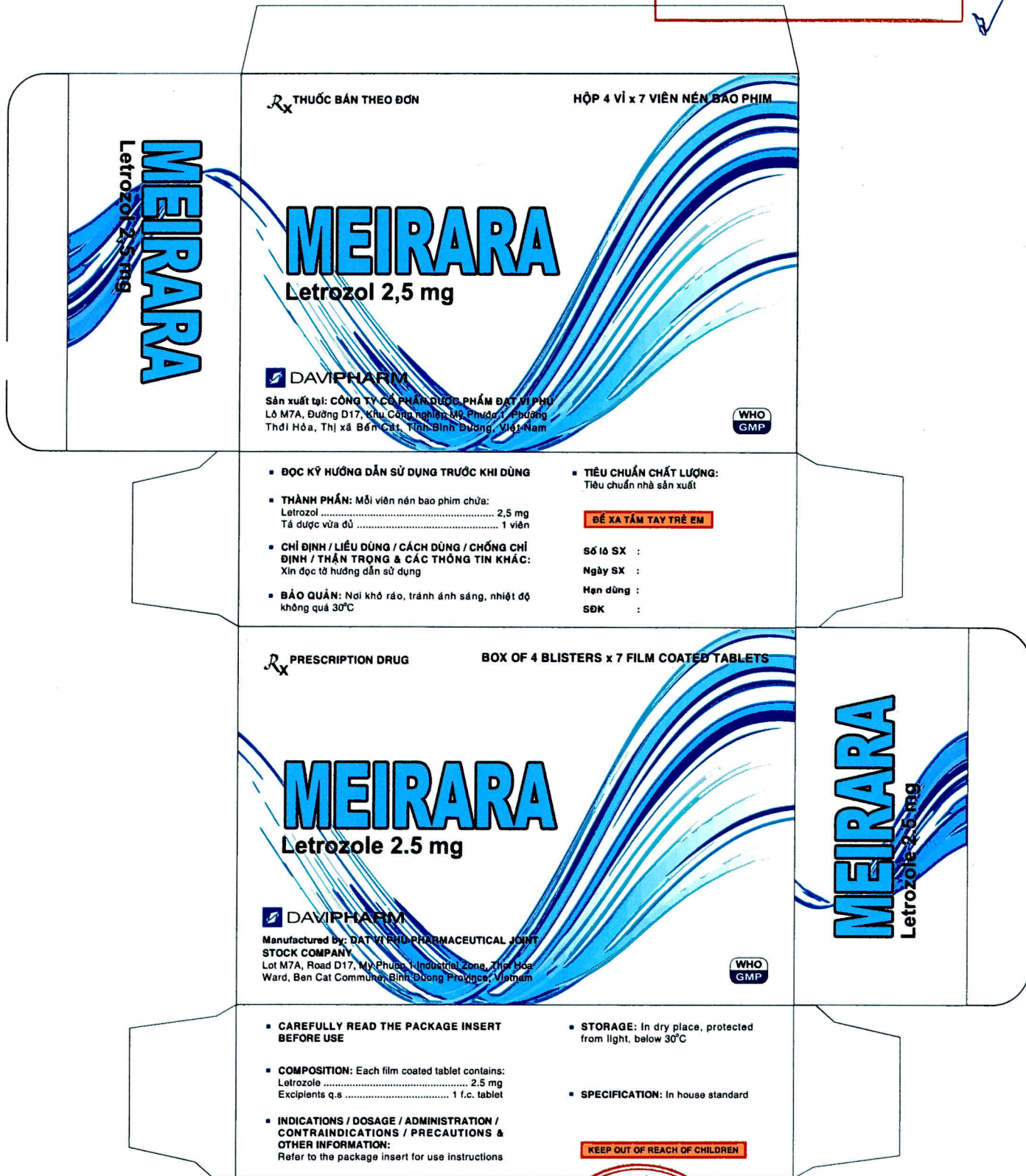


1761460 / B51

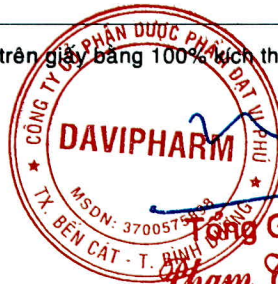
**BỘ Y TẾ  
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC  
ĐÃ PHÊ DUYỆT**

Lần đầu:...../2.2.02-2018

Tên sản phẩm: Hộp MEIRARA



Tỷ lệ in trên giấy bằng 100% kích thước thật



**Tổng Giám Đốc**  
*Phạm Tài Cường*

Tên sản phẩm: VÍ MEIRARA (Alu Alu)

Số lô SX:

HD:

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM ĐẠT VI PHÚ

**MEIRARA**

Letrozol 2,5 mg

DAVIPHARM

**MEIRARA**

Letrozol 2,5 mg

Dùng đúng  
liều chỉ định

DAVIPHARM

**MEIRARA**

Letrozol 2,5 mg

DAVIPHARM

**MEIRARA**

Letrozol 2,5 mg

DAVIPHARM

**MEIRARA**

Letrozol 2,5 mg

DAVIPHARM

**MEIRARA**

Letrozol 2,5 mg



DAVIPHARM

**MEIRARA**

Letrozol 2,5 mg

DAVIPHARM

Tỷ lệ in trên giấy bằng 100% kích thước thật



Tổng Giám Đốc  
*Phạm Tài Trường*



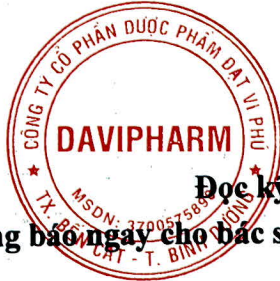
# TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

Viên nén bao phim

## MEIRARA

Thuốc bán theo đơn

Để xa tầm tay trẻ em



**Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng**

**Thông báo ngay cho bác sĩ những tác dụng không mong muốn khi sử dụng thuốc**

## PHẦN 1. HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC CHO NGƯỜI BỆNH

### 1. Thành phần, hàm lượng của thuốc:

Mỗi viên nén bao phim chứa:

Letrozol ..... 2,5 mg

Tá dược: *Lactose monohydrat, tinh bột ngô, cellulose vi tinh thể M112, croscarmellose natri, silicon dioxyd, magnesi stearat, hydroxypropylmethylcellulose E6, titan dioxyd, polyethylen glycol 6000, talc, màu oxyd sắt vàng.*

### 2. Mô tả sản phẩm: Viên nén dài, bao phim màu vàng, một mặt dập logo , mặt kia dập gạch ngang.

### 3. Quy cách đóng gói: Hộp 4 vỉ x 7 viên.

### 4. Thuốc dùng cho bệnh gì?

Sản phẩm MEIRARA chứa thành phần chính có tác dụng dược lý là letrozol, một thuốc thuộc nhóm ức chế aromatase.

Sự phát triển ung thư vú thường được kích thích bởi estrogen. Letrozol làm giảm lượng estrogen trong cơ thể bằng cách ức chế enzym (aromatase) liên quan đến sự tạo thành estrogen và do đó có thể ngăn ngừa sự phát triển của ung thư vú phụ thuộc estrogen. Thuốc được sử dụng theo chỉ định của bác sĩ để điều trị ung thư vú ở phụ nữ đã mãn kinh.

Thuốc được dùng để ngăn ngừa ung thư tái phát trở lại, dùng để điều trị trước khi phẫu thuật ung thư vú khi không thích hợp để phẫu thuật ngay lập tức hoặc có thể sử dụng điều trị hàng đầu sau khi phẫu thuật ung thư vú hoặc sau 5 năm điều trị với tamoxifen. Thuốc cũng được dùng để ngăn ung thư vú phát triển hoặc di căn đến các phần khác của cơ thể ở bệnh nhân bị ung thư vú tiến triển.

### 5. Nên dùng thuốc này như thế nào và liều lượng?

Luôn dùng thuốc chính xác như hướng dẫn của bác sĩ hoặc dược sĩ. Nếu chưa rõ, hãy hỏi lại cho chắc chắn.

#### Liều dùng:

Liều thông thường là 1 viên mỗi ngày.

Nên uống thuốc mỗi ngày cho đến khi bác sĩ bảo ngừng thuốc. Bạn có thể phải uống thuốc trong vài tháng hoặc có khi đến vài năm. Nếu chưa rõ, hãy hỏi lại cho chắc chắn.

#### Cách dùng:

Nên uống thuốc một lần vào cùng một thời điểm mỗi ngày. Uống nguyên viên thuốc với một cốc nước. Có thể uống cùng hoặc không cùng với thức ăn.

## 6. Khi nào không nên dùng thuốc này?

Không nên dùng thuốc này nếu bạn thuộc các trường hợp sau:

- Dị ứng với letrozol, hoặc bất kỳ thành phần nào của chế phẩm.
- Phụ nữ chưa mãn kinh.
- Phụ nữ đang mang thai hoặc chuẩn bị mang thai.
- Phụ nữ cho con bú.

## 7. Tác dụng không mong muốn

Như các thuốc khác, letrozol có thể gây tác dụng không mong muốn, nhưng không phải ai cũng gặp phải.

Các tác dụng không mong muốn thường nhẹ hoặc vừa phải và thường hồi phục sau vài ngày hoặc vài tuần điều trị.

Một vài tác dụng không mong muốn như bốc hỏa, rụng tóc, và chảy máu âm đạo là hậu quả của thiếu estrogen trong cơ thể.

Không nên quá lo lắng về những tác dụng phụ có thể xảy ra ở dưới đây vì có thể bạn không gặp bất kỳ tác dụng phụ nào trong số đó

**Một số tác dụng không mong muốn có thể nghiêm trọng:**

**Hiếm gặp hoặc ít gặp (có thể tác động từ 1 đến 100 trong 10.000 bệnh nhân)**

- Suy yếu, liệt hoặc mất cảm giác một phần cơ thể (đặc biệt là chân hoặc tay), mất thăng bằng, buồn nôn, khó nói hoặc khó thở (dấu hiệu của rối loạn ở não như đột quỵ).
- Đau tức ngực đột ngột (dấu hiệu của rối loạn trên tim).
- Khó thở, đau ngực, ngất, nhịp tim nhanh, da xanh xao, đau chân, tay đột ngột (có thể bị huyết khối).
- Phù và đỏ dọc theo mạch máu, sờ rất mềm và đau.
- Sốt nặng, ớn lạnh hoặc loét miệng do nhiễm trùng (giảm bạch cầu).
- Nhìn mờ kéo dài.

**Thông báo ngay cho bác sỹ nếu bạn gặp phải các tác dụng không mong muốn trên.**

Thông báo ngay cho bác sỹ nếu bạn có các triệu chứng sau trong quá trình điều trị với letrozol:

- Phù chủ yếu là ở mặt và cổ họng, nổi mẩn, da đỏ (dấu hiệu của dị ứng).
- Da và mắt vàng, buồn nôn, mất ngon miệng, nước tiểu sậm màu (dấu hiệu viêm gan).
- Phát ban, đỏ da, phồng rộp môi, mắt hoặc miệng, tróc da, sốt (dấu hiệu rối loạn trên da).

Các tác dụng không mong muốn khác

**Rất thường gặp, có thể tác động đến hơn 1 trong 10 người:**

- Nóng bừng
- Tăng cholesterol máu
- Mệt mỏi



- Tăng mồ hôi

- Đau xương và khớp (đau khớp)

**Nếu bất kỳ tác dụng không mong muốn nào ảnh hưởng nghiêm trọng đến bạn, hãy thông báo cho bác sỹ**

**Thường gặp, có thể tác động đến 1 trong 10 người:**

- Phát ban da

- Đau đầu

- Chóng mặt

- Mệt mỏi (thường cảm thấy không khoẻ)

- Rối loạn dạ dày-ruột như buồn nôn, nôn mửa, khó tiêu, táo bón, tiêu chảy

- Tăng hoặc ăn mất ngon

- Đau cơ

- Loãng xương dẫn đến gãy xương trong một số trường hợp

- Sung cánh tay, bàn tay, chân, mắt cá chân (phù nề)

- Phiền muộn

- Tăng cân

- Rụng tóc

- Tăng huyết áp

- Đau bụng

- Da khô

- Chảy máu âm đạo

**Nếu bất kỳ tác dụng không mong muốn nào ảnh hưởng nghiêm trọng đến bạn, hãy thông báo cho bác sỹ**

**Ít gặp, có thể tác động đến 1 trong 100 người:**

- Rối loạn thần kinh như lo lắng, căng thẳng, kích thích, buồn ngủ, rối loạn trí nhớ, buồn ngủ, mất ngủ

- Mất thăng bằng cảm giác, đặc biệt là sự tiếp xúc

- Các rối loạn về mắt như mắt mờ, kích ứng mắt

- Đau thắt ngực, nhịp tim nhanh

- Các rối loạn da như ngứa (mày đay)

- Khô âm đạo

- Đau cứng khớp (viêm khớp)

- Đau vú

- Sốt

- Khát, rối loạn vị giác, khô miệng

- Khô của màng nhầy

- Giảm cân

W

- Nhiễm trùng đường tiểu, tăng tần suất đi tiểu
- Ho
- Tăng mức độ của enzym

**Nếu bất kỳ tác dụng không mong muốn nào ảnh hưởng nghiêm trọng đến bạn, hãy thông báo cho bác sỹ**

Bằng cách báo cáo các tác dụng không mong muốn, bạn có thể giúp cung cấp thêm thông tin về sự an toàn của thuốc này.

*Thuốc có thể gây ra các tác dụng không mong muốn khác, thông báo ngay cho bác sỹ nếu gặp phải những tác dụng không mong muốn sau khi sử dụng thuốc.*

**8. Nên tránh dùng những thuốc hoặc thực phẩm gì khi đang sử dụng thuốc này?**

Một số thuốc có thể tương tác với letrozol nên phải thông báo cho bác sỹ hoặc dược sỹ của bạn về tất cả các loại thuốc mà bạn đang sử dụng, bao gồm cả các thuốc kê đơn hoặc không kê đơn, các vitamin hoặc thuốc từ dược liệu.

*Các thuốc sau có thể tương tác với letrozol, thông báo cho bác sỹ trước khi sử dụng:*

- Tamoxifen
- Các chất điều hòa chọn lọc thụ thể estrogen khác như (raloxifen).
- Estrogen

Bạn có thể uống thuốc này cùng hoặc không cùng thức ăn.

**9. Cần làm gì khi một lần quên không dùng thuốc?**

Nếu bạn quên không dùng 1 liều, nên uống liều đó ngay khi có thể. Nếu thời điểm nhớ ra đã gần thời điểm dùng liều thuốc tiếp theo (trong vòng 2 - 3 giờ), không dùng liều đã quên mà dùng thuốc theo đúng lịch trình cũ. Không uống gấp đôi liều.

**10. Cần bảo quản thuốc này như thế nào?**

Giữ thuốc trong bao bì gốc của nhà sản xuất, đậy kín. Letrozol là hóa chất độc do đó cần thận trọng trong bảo quản, vận chuyển và tiêu hủy.

Đặt thuốc nơi khô ráo, tránh ánh sáng, nhiệt độ không quá 30°C, và ngoài tầm với của trẻ em.

Không sử dụng thuốc sau ngày hết hạn in trên bao bì (hộp và vỉ thuốc).

**11. Những dấu hiệu và triệu chứng khi dùng thuốc quá liều**

Dùng thuốc chính xác như hướng dẫn của bác sỹ. Thông tin về sử dụng quá liều còn hạn chế. Nếu dùng thuốc nhiều hơn chỉ dẫn, ngưng dùng thuốc và liên lạc ngay với bác sỹ hoặc trung tâm y tế gần nhất.

**12. Cần phải làm gì khi dùng thuốc quá liều khuyến cáo**

Ngưng dùng thuốc và liên lạc ngay với bác sỹ hoặc trung tâm y tế gần nhất. Mang theo viên thuốc cùng với bao bì để bác sỹ biết bạn đã uống thuốc gì và có biện pháp xử lý kịp thời.

**13. Những điều cần thận trọng khi dùng thuốc này**

*Trước khi dùng thuốc này, thông báo cho bác sỹ nếu bạn có những vấn đề sau:*

- Bị suy thận nặng
- Bị suy gan nặng

- Đã từng bị loãng xương hoặc gãy xương

Thuốc này chỉ được dùng cho phụ nữ mãn kinh.

Sản phẩm MEIRARA có chứa lactose. Nếu bạn không dung nạp một loại đường nào đó, hãy thông báo cho bác sỹ.

Dùng thuốc cho trẻ em (< 18 tuổi)

Không sử dụng letrozol cho trẻ em.

Người cao tuổi (≥ 65 tuổi)

Có thể dùng liều tương tự như ở người lớn.

Phụ nữ mang thai hoặc cho con bú

Không sử dụng thuốc cho phụ nữ mang thai hoặc cho con bú vì thuốc có thể gây hại cho thai nhi và trẻ.

Nam giới

Không có số liệu về sử dụng letrozol ở ung thư vú của nam.

Lái xe và vận hành máy móc

Khi sử dụng letrozol, bệnh nhân thường mệt mỏi và chóng mặt, đôi khi buồn ngủ, vì thế nên thận trọng khi lái xe hoặc vận hành máy móc, bạn không nên thực hiện các công việc cần tập trung cao độ như lái xe hoặc vận hành máy móc, cho đến khi xác định chắc chắn mình có bị ảnh hưởng hay không.

**14. Khi nào cần tham vấn bác sỹ, dược sỹ.**

Nếu cần thêm thông tin xin hỏi ý kiến bác sỹ hoặc dược sỹ.

**15. Hạn dùng của thuốc: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.**

✓



## PHẦN 2. HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC CHO CÁN BỘ Y TẾ

### 1. ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC:

**Nhóm dược lý:** Thuốc chống ung thư, thuốc ức chế aromatase.

**Mã ATC:** L02BG04.

Letrozol là dẫn chất benzyltriazol, là chất ức chế aromatase chọn lọc không steroid. Letrozol khác biệt với aminoglutethimid về cấu trúc nhưng cùng chung tác dụng dược lý và ức chế cạnh tranh aromatase. Mặc dù cùng có tác dụng ức chế chọn lọc aromatase nhưng letrozol có tác dụng chọn lọc và mạnh hơn khi tính theo mol.

**Cơ chế tác dụng:** Aromatase là enzym chuyển androgen thành estrogen, letrozol gắn vào nhân hem của tiểu đơn vị CYP<sub>450</sub> của aromatase. Do đó aromatase bị ức chế và làm giảm nồng độ estrogen (estron, estradiol và estron sulfat) trong huyết tương.

**Tác dụng chống ung thư:** Ở phụ nữ sau mãn kinh bị ung thư vú điều trị bằng letrozol liều hàng ngày 0,1 - 5 mg cho thấy letrozol có tác dụng ức chế làm giảm nồng độ estradiol, estron, estron sulfat trong huyết tương khoảng 75 - 95% và đạt được khả năng ức chế tối đa trong vòng 2 - 3 ngày kể từ khi bắt đầu điều trị. Khả năng ức chế hormone phụ thuộc liều, với liều điều trị > 0,5 mg/ ngày nồng độ estrogen huyết tương bị giảm trong suốt quá trình điều trị; nồng độ estron, estron sulfat huyết tương có thể giảm thấp dưới mức có thể đo được.

**Tác dụng hormone:** Letrozol có tác dụng ức chế chọn lọc quá trình tổng hợp estrogen và không ảnh hưởng đến tổng hợp corticosteroid thượng thận, aldosteron hoặc hormone tuyến giáp, ức chế tổng hợp estrogen không gây tích lũy các chất tiền thân của androgen.

### 2. ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC:

#### *Hấp thu*

Letrozol hấp thu nhanh và hoàn toàn qua đường uống (sinh khả dụng tuyệt đối trung bình khoảng 99,9%). Điều trị với letrozol 2,5 mg/ ngày, nồng độ huyết tương ở trạng thái cân bằng động học đạt được sau 2 - 6 tuần. Letrozol có dược động học không tuyến tính, với liều 2,5 mg/ ngày uống lặp lại, nồng độ letrozol huyết tương ở trạng thái cân bằng động học cao gấp 1,5 - 2 lần so với nồng độ dự kiến khi uống liều đơn. Tuy nhiên, letrozol không bị tích lũy, nồng độ cân bằng (ổn định) letrozol huyết tương duy trì ổn định trong suốt quá trình điều trị hàng ngày. Thức ăn làm giảm nhẹ tốc độ hấp thu ( $T_{max}$  trung bình là 1 giờ lúc đói so với 2 giờ khi no,  $C_{max}$  trung bình là  $120 \pm 20,3$  nmol/ L lúc đói so với  $98,7 \pm 18,6$  nmol/ L lúc no) nhưng mức độ hấp thu (AUC) không thay đổi.

#### *Phân bố*

Khoảng 60% letrozol gắn protein huyết tương, chủ yếu với albumin (55%). Nồng độ letrozol trong hồng cầu khoảng 80% nồng độ huyết tương. Sau khi uống 2,5 mg letrozol đánh dấu <sup>14</sup>C, khoảng 82% nồng độ chất phóng xạ ở trong huyết tương dưới dạng không đổi. Do đó, nồng độ các chất chuyển hóa trong tuần hoàn thấp. Letrozol phân bố nhanh chóng và rộng rãi trong các mô. Thể tích phân bố biểu kiến của letrozol ở trạng thái ổn định khoảng  $1,87 \pm 0,47$  L/ kg.

#### *Chuyển hóa*

Letrozol được chuyển hóa ở gan bởi cytochrom P<sub>450</sub> 3A4 và 2A6, tạo thành chất chuyển hóa carbinol không hoạt tính là 4,4'-methanol- bisbenzonitril, sau đó chất chuyển hóa này được bài tiết qua thận.



### **Thải trừ**

Thời gian bán thải trong huyết tương khoảng 2 - 4 ngày. Sau khi uống liều hàng ngày 2,5 mg/ ngày, nồng độ ổn định đạt được trong vòng 2 đến 6 tuần. Nồng độ huyết tương ở trạng thái ổn định cao hơn xấp xỉ 7 lần so với nồng độ đo được sau khi uống liều đơn 2,5 mg và cao hơn 1,5 đến 2 lần nồng độ ở trạng thái ổn định được dự đoán từ nồng độ đo được sau khi uống liều đơn, cho thấy sự không tuyến tính nhẹ của dược động học letrozol khi uống 2,5 mg/ ngày. Vì nồng độ ổn định được duy trì theo thời gian nên có thể kết luận rằng, không có sự tích lũy liên tục letrozol.

90% liều uống được thải trừ ra nước tiểu, trong đó 75% là dạng liên hợp glucuronid của chất chuyển hóa carbinol, 9% chất chuyển hóa khác và 6% ở dạng thuốc chưa chuyển hóa.

### **Dược động học trên đối tượng đặc biệt**

#### *Người cao tuổi*

Độ tuổi không ảnh hưởng đến dược động học của letrozol.

#### *Suy giảm chức năng thận*

Trong một nghiên cứu trên 19 người tình nguyện có chức năng thận ở nhiều mức độ khác nhau (Độ thanh thải creatinin trong 24 giờ: 9 - 116 mL/ phút) không thấy có ảnh hưởng đến dược động học của letrozol sau khi dùng liều đơn 2,5 mg.

#### *Suy gan*

Trong một nghiên cứu tương tự ở những bệnh nhân có chức năng gan ở những mức độ khác nhau cho thấy, giá trị AUC trung bình ở người tình nguyện bị suy gan vừa (Child-Pugh B) cao hơn 37% so với người bình thường, nhưng vẫn ở trong khoảng được thấy ở người không bị suy gan. Trong một nghiên cứu so sánh dược động học của letrozol sau khi uống liều đơn ở 8 nam giới bị xơ gan và suy gan nặng (Child-Pugh C) với người tình nguyện khỏe mạnh (N=8), AUC và  $t_{1/2}$  tăng tương ứng khoảng 95% và 187%.

Thận trọng khi dùng letrozol cho bệnh nhân suy gan nặng sau khi đã cân nhắc lợi ích/nguy cơ cho từng bệnh nhân.

### **3. CHỈ ĐỊNH:**

- Điều trị hỗ trợ ung thư vú giai đoạn sớm có thụ thể hormon dương tính ở phụ nữ mãn kinh.
- Kéo dài điều trị hỗ trợ ung thư vú giai đoạn sớm ở phụ nữ mãn kinh đã điều trị chuẩn bằng tamoxifen 5 năm.
- Điều trị hàng đầu ung thư vú phụ thuộc hormon giai đoạn muộn ở phụ nữ mãn kinh.
- Điều trị ung thư vú giai đoạn muộn ở phụ nữ mãn kinh (mãn kinh tự nhiên hay nhân tạo), sau khi bệnh tái phát hoặc tiến triển ở người trước đây đã được điều trị bằng các thuốc kháng estrogen.
- Điều trị hỗ trợ trước phẫu thuật ung thư vú ở phụ nữ sau mãn kinh có thụ thể hormon dương tính, HER-2 âm tính khi không thích hợp dùng hóa trị và không được chỉ định phẫu thuật ngay.

Hiệu quả của letrozol chưa được chứng minh đối với ung thư vú có thụ thể hormon âm tính.

### **4. LIỀU DÙNG - CÁCH DÙNG:**

### Liều dùng

Liều uống ở phụ nữ người lớn và người cao tuổi: 2,5 mg/ ngày, uống một lần trong ngày. Thời gian điều trị tối ưu chưa rõ. Không cần chỉnh liều ở người cao tuổi. Ngừng điều trị khi không đáp ứng hoặc bệnh tiến triển nặng lên.

Ở điều trị hỗ trợ và điều trị hỗ trợ kéo dài, nên tiếp tục sử dụng letrozol trong vòng 5 năm hoặc tới khi khối u tái phát, tùy điều kiện nào tới sớm hơn.

Trong điều trị hỗ trợ, phác độ điều trị liên tục (2 năm letrozol, sau đó là 3 năm tamoxifen) cũng nên được cân nhắc.

Trong điều trị hỗ trợ trước phẫu thuật, letrozol nên được sử dụng trong khoảng 4 - 8 tháng để làm giảm khối u nhiều nhất. Nếu đáp ứng không đầy đủ, nên ngừng letrozol và thảo luận với bệnh nhân về phẫu thuật và/ hoặc các lựa chọn điều trị khác.

Để dự phòng biến chứng loãng xương ở bệnh nhân điều trị bằng letrozol, cần bổ sung vitamin D và calci hàng ngày.

*Trẻ em:* Không khuyến cáo sử dụng thuốc trên trẻ em. Chưa có đầy đủ thông tin về hiệu quả và an toàn trên trẻ em ( $\leq 17$  tuổi).

*Suy thận:* Không cần chỉnh liều trên bệnh nhân suy thận có độ thanh thải creatinin  $\geq 10$  ml/phút. Chưa có đầy đủ thông tin về việc dùng thuốc trên bệnh nhân suy thận có độ thanh thải creatinin  $< 10$  ml/phút.

*Suy gan:* Bệnh nhân suy gan nhẹ hoặc trung bình không cần hiệu chỉnh liều, nhưng bệnh nhân xơ gan hoặc suy gan nặng cần giảm 50% liều, thường dùng liều 2,5 mg/ ngày dùng cách nhật.

### Cách dùng

Nên uống viên nén bao phim letrozol với một ít nước. Do sự hấp thu thuốc không bị ảnh hưởng bởi thức ăn, nên có thể uống thuốc trước, trong hoặc sau bữa ăn.

Nếu quên liều, nên uống liều đã quên sớm nhất ngay khi nhớ ra. Tuy nhiên nếu đã gần đến thời gian liều tiếp theo (2 - 3 giờ), nên bỏ qua liều đã quên và uống những liều tiếp theo như bình thường. Không nên uống gấp đôi liều để bù lại liều đã quên.

## 5. CHỐNG CHỈ ĐỊNH:

Mẫn cảm với letrozol hoặc bất kì thành phần nào của thuốc.

Phụ nữ chưa mãn kinh, phụ nữ đang có thai hoặc chuẩn bị có thai, phụ nữ cho con bú.

## 6. CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC:

### Tình trạng mãn kinh

Cần thận trọng đối với phụ nữ chưa rõ ràng tình trạng mãn kinh. Phải định lượng LH, FSH và/ hoặc estradiol trong huyết thanh trước khi bắt đầu điều trị. Chỉ nên sử dụng letrozol ở những phụ nữ có tình trạng nội tiết sau mãn kinh.

### Suy giảm chức năng thận

Không có số liệu về sử dụng letrozol ở bệnh nhân có độ thanh thải creatinin dưới 10 ml/ phút. Nên thận trọng khi sử dụng letrozol ở những bệnh nhân này.

### Suy giảm chức năng gan

Cần sử dụng thận trọng và hiệu chỉnh liều ở những bệnh nhân suy gan.

Ở bệnh nhân suy gan nặng (Child-Pugh C), nồng độ và thời gian bán thải tăng khoảng gấp đôi so với người tình nguyện khỏe mạnh. Do đó, những bệnh nhân này cần được theo dõi chặt chẽ.



### Tác dụng trên xương

Lezotrol là một chất làm giảm estrogen mạnh. Phụ nữ có tiền sử loãng xương và/hoặc gãy xương hoặc có nguy cơ cao bị loãng xương phải được đánh giá mật độ xương trước khi bắt đầu điều trị bổ sung và điều trị hỗ trợ tăng cường, theo dõi trong và sau điều trị với lezotrol. Điều trị hoặc dự phòng loãng xương (vận động, calci, vitamin D) nên được bắt đầu khi thích hợp và theo dõi cẩn thận. Trong nhóm hỗ trợ, một chế độ điều trị tuần tự (letrozol 2 năm, sau đó tamoxifen 3 năm) cũng có thể được cân nhắc tùy thuộc vào thông tin an toàn của bệnh nhân.

### Cảnh báo khác

Letrozol là hóa chất độc do đó cần thận trọng trong bảo quản, vận chuyển và tiêu hủy.

Nên tránh dùng phối hợp letrozol với tamoxifen, các thuốc kháng estrogen khác hoặc các liệu pháp có chứa estrogen vì những chất này có thể làm giảm tác dụng dược lý của letrozol.

Tính an toàn và hiệu lực của letrozol ở trẻ em chưa được nghiên cứu.

Không có số liệu về sử dụng letrozol ở ung thư vú của nam.

### Cảnh báo liên quan tá dược

MEIRARA có chứa lactose. Bệnh nhân bị bệnh di truyền hiếm gặp kém dung nạp galactose, thiếu hụt Lapp lactase hoặc rối loạn hấp thu glucose-galactose không nên sử dụng.

**ĐỂ xa tầm tay trẻ em.**

## **SỬ DỤNG CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ**

### **Thời kỳ mang thai**

Letrozol có thể gây độc với thai nhi. Hiện tại letrozol chỉ sử dụng cho phụ nữ sau mãn kinh. Trong tình trạng đe dọa tính mạng hoặc bệnh rất nặng mà không thể điều trị bằng thuốc khác an toàn hơn mới chỉ định letrozol ở phụ nữ mang thai. Khi điều trị, cần cảnh báo cho bệnh nhân về nguy cơ độc với thai nhi hoặc sảy thai.

### **Thời kỳ cho con bú**

Cho đến nay chưa có thông tin về việc letrozol có qua sữa mẹ hay không. Không thể loại trừ nguy cơ cho trẻ bú mẹ. Vì vậy không sử dụng letrozol ở phụ nữ cho con bú.

### **ẢNH HƯỞNG TRÊN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC**

Khi sử dụng letrozol, bệnh nhân thường mệt mỏi và chóng mặt, đôi khi buồn ngủ, vì thế nên thận trọng khi lái xe hoặc vận hành máy móc.

## **7. TƯƠNG TÁC CỦA THUỐC VỚI CÁC THUỐC KHÁC VÀ CÁC LOẠI TƯƠNG TÁC KHÁC:**

Tamoxifen điều trị đồng thời với letrozol làm giảm nồng độ letrozol trong máu 38%. Nhưng kinh nghiệm lâm sàng chỉ ra rằng nếu dùng letrozol ngay sau tamoxifen thì tác dụng điều trị của letrozol không bị ảnh hưởng. Không dùng đồng thời letrozol với các thuốc điều hòa chọn lọc thụ thể estrogen khác như raloxifen vì làm giảm nồng độ letrozol trong huyết tương. Nếu cần chống loãng xương, nên dùng biphosphonat uống hơn dùng raloxifen.

Các estrogen làm giảm tác dụng dược lý của các thuốc ức chế aromatase, do đó tránh phối hợp letrozol với estrogen.

Letrozol chuyển hóa qua các isoenzym 3A4 và 2A6 của CYP<sub>450</sub>. Do đó, khi phối hợp với các thuốc gây cảm ứng hoặc ức chế các isoenzym này sẽ làm thay đổi chuyển hóa của letrozol. Tuy nhiên, cimetidin và diazepam không ảnh hưởng đến chuyển hóa letrozol.

Mặt khác, letrozol ức chế mạnh CYP2A6 và ức chế yếu hơn CYP2C19. Do đó, dùng đồng thời letrozol có thể làm giảm chuyển hóa và làm tăng nồng độ trong huyết tương của các thuốc cũng chuyển hóa do các enzym này. Tuy nhiên, letrozol không ảnh hưởng đến chuyển hóa của warfarin và diazepam.

## 8. TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN:

### Tóm tắt hồ sơ an toàn

Tần suất của các tác dụng không mong muốn chủ yếu dựa trên các thông tin từ các nghiên cứu lâm sàng.

Khoảng đến 1/3 bệnh nhân được điều trị với letrozol ở nhóm di căn và khoảng 80% bệnh nhân trong nhóm hỗ trợ cũng như trong nhóm hỗ trợ tăng cường gặp phải các tác dụng không mong muốn. Phần lớn các tác dụng không mong muốn xảy ra trong vài tuần đầu điều trị.

Các tác dụng không mong muốn được báo cáo nhiều nhất trong các nghiên cứu lâm sàng là bốc hỏa, tăng cholesterol huyết, đau khớp, mệt mỏi, tăng đồ mỡ hôi và buồn nôn.

Ngoài ra, các tác dụng không mong muốn quan trọng có thể xảy ra khi điều trị với letrozol là: Các biến cố về xương như loãng xương và/ hoặc gãy xương và các biến cố tim mạch (bao gồm các biến cố trên mạch máu não và huyết khối tắc mạch). Các tác dụng không mong muốn phân theo tần suất được mô tả ở Bảng 1

### Danh mục liệt kê các phản ứng có hại

Tần suất các phản ứng có hại thu được chủ yếu từ dữ liệu lâm sàng

Những phản ứng có hại được liệt kê trong Bảng 1, được báo cáo từ các nghiên cứu lâm sàng và dữ liệu sau khi đưa thuốc ra thị trường.

Bảng 1

*Rất thường gặp, ADR ≥ 1/10, thường gặp, 1/100 ≤ ADR < 1/10, ít gặp, 1/1.000 ≤ ADR < 1/100, hiếm gặp, 1/10.000 ≤ ADR < 1/1.000, chưa rõ tần suất (Không thể ước tính từ số liệu có sẵn)*

<b>Nhiễm khuẩn</b>	
Ít gặp	Nhiễm khuẩn đường tiết niệu
<b>Tân tạo u, lành tính, ác tính và không xác định (bao gồm cả u nang và polyp)</b>	
Ít gặp	Đau u <sup>1</sup>
<b>Rối loạn máu và hệ bạch huyết</b>	
Ít gặp	Giảm bạch cầu
<b>Rối loạn hệ miễn dịch</b>	
Chưa rõ tần suất	Phản ứng phản vệ
<b>Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng</b>	
Rất thường gặp	Tăng cholesterol huyết
Thường gặp	Biếng ăn, tăng thèm ăn



<b>Rối loạn tâm thần</b>	
Thường gặp	Trầm cảm
Ít gặp	Lo lắng (bao gồm cả căng thẳng), khó chịu
<b>Rối loạn hệ thần kinh trung ương</b>	
Thường gặp	Đau đầu, chóng mặt
Ít gặp	Chứng buồn ngủ, mất ngủ, suy giảm trí nhớ, đau thắt lưng (bao gồm dị cảm, ngưng thở), rối loạn vị giác, tai biến mạch máu não, hội chứng ống cổ tay
<b>Rối loạn về mắt</b>	
Ít gặp	Đục thủy tinh thể, kích ứng mắt, mờ mắt
<b>Rối loạn về tim</b>	
Ít gặp	Đau bụng <sup>1</sup> , nhịp tim nhanh, nhịp tim thiếu máu cục bộ (Bao gồm đau thắt ngực mới hoặc tái phát hơn, đau thắt ngực đòi hỏi phẫu thuật, nhồi máu cơ tim và thiếu máu cục bộ cơ tim)
<b>Rối loạn về mạch</b>	
Rất thường gặp	Nóng bừng
Thường gặp	Tăng huyết áp
Ít gặp	Viêm tĩnh mạch huyết khối
Hiếm gặp	Thuyên tắc phổi, huyết khối động mạch, nhồi máu não
<b>Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất</b>	
Ít gặp	Khó thở, ho
<b>Rối loạn tiêu hóa</b>	
Thường gặp	Buồn nôn <sup>1</sup> , khó tiêu, táo bón, đau bụng, tiêu chảy, nôn
Ít gặp	Khô miệng, viêm miệng <sup>1</sup>
<b>Rối loạn mật</b>	
Ít gặp	Tăng men gan
Chưa rõ tần suất	Viêm gan
<b>Rối loạn da và các mô dưới da</b>	
Rất thường gặp	Tăng mỡ hồi
Thường gặp	Chứng rụng tóc, phát ban (bao gồm ban đỏ, ban dát, vẩy nến), da khô
Ít gặp	Ngứa, mày đay
Chưa rõ tần suất	Phù mạch, hoại tử biểu bì nhiễm độc, hồng ban đa dạng
<b>Rối loạn cơ xương và mô liên kết</b>	
Rất thường gặp	Đau khớp
Thường gặp	Đau cơ, đau xương, loãng xương, gãy xương
Ít gặp	Viêm khớp

Chưa rõ tần suất	Ngón tay bật
<b>Rối loạn thận và tiết niệu</b>	
Ít gặp	Tăng số lần đi tiểu
<b>Rối loạn hệ sinh sản và tuyến vú</b>	
Thường gặp	Chảy máu âm đạo
Ít gặp	Khô âm đạo, đau ngực
<b>Rối loạn chung và tại vị trí sử dụng</b>	
Rất thường gặp	Mệt mỏi (bao gồm chóng suy nhược, buồn nôn)
Thường gặp	Phù ngoại vi
Ít gặp	Phù, niêm mạc khô, khát, sốt
<b>Xét nghiệm</b>	
Thường gặp	Tăng cân
Ít gặp	Giảm cân

<sup>1</sup> Các phản ứng thuốc không mong muốn chỉ báo cáo ở giai đoạn di căn

#### **Hướng dẫn cách xử trí ADR**

Các ADR thường nhẹ và dung nạp được, đa số do hậu quả của thiếu estrogen như bốc hỏa, rụng tóc, cần chú ý loãng xương.

**Loãng xương:** Do letrozol làm giảm nồng độ estrogen trong máu vì vậy sẽ làm giảm mật độ muối khoáng trong xương. Trước điều trị và định kỳ hàng năm trong quá trình điều trị bằng letrozol cần phải kiểm tra mật độ xương vùng xương chậu và cột sống. Nếu phụ nữ sau mãn kinh điều trị bằng letrozol có loãng xương có thể điều trị bằng uống biphosphonat. Phụ nữ điều trị bằng letrozol phải được khuyến cáo thay đổi lối sống: Bổ sung calci và vitamin D trong chế độ ăn, vận động, bỏ thuốc lá, hạn chế uống đồ uống có cồn.

Khi bị tăng cholesterol máu có thể điều trị thuốc giảm lipid máu.

*Thuốc có thể gây ra các tác dụng không mong muốn khác. Cần theo dõi chặt chẽ và khuyến cáo bệnh nhân thông báo cho bác sỹ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.*

#### **9. QUÁ LIỀU VÀ XỬ TRÍ:**

Cho đến nay thông tin về quá liều ở người rất hạn chế. Điều trị triệu chứng và chăm sóc hỗ trợ, theo dõi các dấu hiệu sống là chủ yếu nếu có quá liều xảy ra. Có thể gây nôn nếu phát hiện sớm bệnh nhân mới uống thuốc quá liều.

#### **10. CÁC DẤU HIỆU CẦN LƯU Ý VÀ KHUYẾN CÁO:**

Không dùng thuốc quá liều chỉ định.

**Điều kiện bảo quản:** Nơi khô ráo, tránh ánh sáng, nhiệt độ không quá 30°C.

**Hạn dùng của thuốc:** 36 tháng kể từ ngày sản xuất.





11. TÊN, ĐỊA CHỈ VÀ BIỂU TƯỢNG CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT

Sản xuất tại:



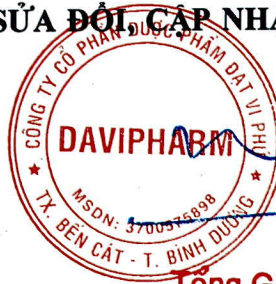
**DAVIPHARM**

**CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM ĐẠT VI PHÚ  
(DAVIPHARM)**

Lô M7A, Đường D17, Khu công nghiệp Mỹ Phước 1, Phường Thới Hòa, Thị xã Bến Cát, Tỉnh Bình Dương, Việt Nam.

Điện thoại: 0274.3567.687 Fax: 0274.3567.688

12. NGÀY XEM XÉT SỬA ĐỔI, CẬP NHẬT LẠI NỘI DUNG HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC:



**Tổng Giám Đốc**  
*Phạm Tài Trường*



**HUQ. CỤC TRƯỞNG  
TRƯỞNG PHÒNG**  
*Nguyễn Huy Hùng*