ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ЛЕТРОЗОЛ-ТЕВА

(LETROZOLE-TEVA)

Склад:

діюча речовина: летрозол;

1 таблетка містить летрозолу 2,5 мг;

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

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

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

Фармакотерапевтична група. Засоби, що застосовуються для гормональної терапії. Антагоністи гормонів та аналогічні засоби. Інгібітори ароматази. 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 стимулювального 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 (Е1) та естрадіол (Е2). Тому за допомогою специфічної інгібіції ферменту ароматази можна досягти пригнічення біосинтезу естрогенів у периферичних тканинах і в пухлинній тканині.

Летрозол пригнічує ароматазу шляхом конкурентного зв'язування з субодиницею цього

ферменту – гемом цитохрому Р450, що призводить до зниження біосинтезу естрогенів у всіх тканинах.

У здорових жінок у постменопаузі одноразова доза летрозолу, яка становить 0,1 мг, 0,5 мг та 2,5 мг, знижує рівень естрону та естрадіолу в сироватці крові (порівняно з початковим рівнем) на 75-78 % і на 78 % відповідно. Максимальне зниження досягається через 48-78 годин.

У жінок із поширеною формою раку молочної залози у постменопаузі щоденне застосування летрозолу у дозі від 0,1 мг до 5 мг знижує рівні естрадіолу, естрону та естрону сульфату у плазмі крові на 75-95 % від початкового рівня. При застосуванні препарату у дозі 0,5 мг і більше у багатьох випадках концентрації естрону та естрону сульфату виявляються нижче межі чутливості методу, що використовується для визначення гормонів. Це вказує на те, що за допомогою цих доз препарату досягається більш виражене пригнічення синтезу естрогенів. У всіх пацієнток протягом періоду лікування зберігалася супресія естрогенів.

Летрозол – високоспецифічний інгібітор активності ароматази. Порушення синтезу стероїдних гормонів у наднирникових 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 АКТГ через 6 і 12 тижнів терапії летрозолом у добовій дозі 0,1 мг; 0,25 мг; 0,5 мг; 1 мг; 2,5 мг і 5 мг не виявило будь-якого помітного зменшення синтезу альдостерону чи кортизолу. Таким чином, немає необхідності призначати глюкокортикоїди та мінералокортикоїди.

У здорових жінок у постменопаузі після одноразового застосування летрозолу у дозах 0,1 мг, 0,5 мг і 2,5 мг змін концентрації андрогенів (андростендіону та тестостерону) у плазмі крові не виявлено. У пацієнток у постменопаузі, які отримували летрозол у добовій дозі від 0,1 мг до 5 мг, змін рівня андростендіону у плазмі крові також не відзначено. Все це вказує на те, що блокада біосинтезу естрогенів не призводить до накопичення андрогенів, які є попередниками естрогенів. У пацієнток, які отримували летрозол, не було відзначено змін концентрацій лютеїнізуючого та фолікулостимулюючого гормонів у плазмі крові, а також не було відзначено змін функцій щитовидної залози, яку оцінювали за рівнями тиреотропного гормону, T_4 і T_3.

Фармакокінетика.

Всмоктування. Летрозол швидко і повністю всмоктується зі шлунково-кишкового тракту (середня величина біодоступності становить 99,9 %). Їжа незначною мірою знижує швидкість абсорбції (середнє значення часу досягнення максимальної концентрації летрозолу в крові (t_{max}) становить 1 годину при прийомі летрозолу натщесерце і 2 години – при прийомі з їжею; середнє значення максимальної концентрації летрозолу в крові (C_{max}) становить 129 ± 20,3 нмоль/л при прийомі натщесерце і 98,7 ± 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 ^{14}С-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 ± 0,47 л/кг.

Метаболізм і виведення. Летрозол значною мірою зазнає метаболізму з утворенням фармакологічно неактивної карбінолової сполуки – основний шлях елімінації. Метаболічний кліренс летрозолу становить 2,1 л/год, що менше за величину печінкового кровотоку (приблизно 90 л/год). Було виявлено, що перетворення летрозолу на його метаболіт здійснюється під впливом ізоферментів CYP3A4 і CYP2A6 цитохрому P450. Утворення невеликої кількості інших, поки що не ідентифікованих метаболітів, а також виведення незміненого препарату з сечею і калом відіграють лише незначну роль у загальній елімінації летрозолу. Протягом 2 тижнів після введення здоровим добровольцям у постменопаузі 2,5 мг ^{14}C-міченого летрозолу в сечі було виявлено 88,2 ± 7,6 % радіоактивності, у калі – 3,8 ± 0,9 %. Принаймні 75 % радіоактивності, що виявляється у сечі за період до 216 годин (84,7 ± 7,8 % дози летрозолу), припадало на глюкуронідні кон'югати карбінолового метаболіту, майже 9 % – на два інші не ідентифіковані метаболіти та 6 % – на незмінений летрозол.

Уявний кінцевий період напіввиведення з плазми крові становить приблизно 2-4 доби. Після щоденного прийому 2,5 мг препарату рівноважна концентрація 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 спостерігалося незначне, але більш ніж пропорційне до дози збільшення показника AUC. При застосуванні щоденних доз 2,5 та 5 мг значення AUC збільшилося приблизно у 3,8 та 12 разів замість 2,5 та 5 разів відповідно порівняно з дозою 1,0 мг/добу. Таким чином, рекомендована доза 2,5 мг/добу може бути граничною дозою, при якій непропорційність стає видимою, тоді як при застосуванні дози 5 мг/добу непропорційність стає більш вираженою. Непропорційність дози, імовірно, є результатом насичення процесів метаболічного виведення. Рівноважні концентрації досягалися через 1-2 місяці при застосуванні усіх досліджуваних режимів дозування (0,1-5,0 мг щоденно).

Фармакокінетика в окремих групах пацієнтів. У дослідженні, яке проводили з участю 19 добровольців з різним станом функції нирок (24-годинний кліренс креатиніну варіював від 9 до 116 мл/хв), відзначалося, що фармакокінетика летрозолу не змінювалася після одноразової дози 2,5 мг. Крім того, у вищезазначеному дослідженні оцінювали вплив порушення функції нирок на летрозол, 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}). Більше 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 з порушенням функції нирок (кліренс креатиніну ≥ 10 мл/хв) не потрібна. Інформація стосовно пацієнтів з тяжким порушенням функції нирок (кліренс креатиніну < 10 мл/хв) обмежена.

У подібному дослідженні, проведеному з участю осіб з різним станом функції печінки, було встановлено, що у пацієнтів з помірно вираженим порушенням функції печінки (клас В за шкалою Чайлда–П'ю) середні величини площі під кривою «концентрація – час» (AUC) були на 37 % вищі, ніж у здорових добровольців, але залишалися у межах того діапазону значень, які спостерігалися у пацієнтів без порушень функції печінки. При дослідженні фармакокінетики одноразової дози у 8 пацієнтів із цирозом печінки та тяжким порушенням її функції (клас С за шкалою Чайлда–П'ю) було відзначено збільшення AUC на 95 % та $t_{½}$ на 187 % відповідно порівняно з показниками у здорових добровольців. Таким чином, у пацієнток з раком молочної залози та тяжким порушенням функції печінки очікуються більш високі рівні летрозолу, ніж у пацієнток без тяжкої дисфункції печінки. Отже, летрозол слід з обережністю застосовувати пацієнткам з тяжким порушенням функції печінки, зважаючи 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 спостерігалося збільшення показників токсичності, корекція дози у напрямку її зниження не обґрунтована, хоча таким пацієнтам потрібно перебувати під ретельним наглядом. Крім того, не було відзначено будь-якого впливу порушень функції нирок (розрахункові значення кліренсу креатиніну становили 20-50 мл/хв) або порушень функції печінки на концентрацію летрозолу у плазмі крові у 359 пацієнток з поширеними формами раку молочної залози.

Фармакокінетика летрозолу не залежить від віку.

Клінічні характеристики.

Показання.

· Ад'ювантна терапія гормонпозитивного 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 (природній або спричиненій штучно) після рецидиву або прогресування захворювання, які отримували попередню терапію антиестрогенами.

· Неоад'ювантна терапія у жінок у постменопаузі з гормонпозитивним, HER-2-негативним раком молочної залози, яким не підходить хіміотерапія і не показане невідкладне хірургічне втручання.

Ефективність препарату для пацієнток із гормононегативним раком молочної залози не доведена.

Протипоказання.

· Підвищена чутливість до активної речовини або до будь-якого іншого компонента препарату.

· Ендокринний статус, характерний для передменопаузального періоду.

· Період вагітності або годування груддю.

· Жінки репродуктивного віку.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Метаболізм 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 не насичується при концентраціях у 150 разів більших, ніж концентрації летрозолу, що спостерігаються у плазмі крові у період рівноважного стану за типових клінічних умов.

На даний час клінічний досвід застосування летрозолу в комбінації з естрогенами або іншими протиракoвими препаратами, крім тамоксифену, відсутній. Тамоксифен, інші антиестрогенні препарати або естрогенвмісні 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 у плазмі крові. Одночасне застосування лікарських засобів, які сильно пригнічують ці ферменти (потужні інгібітори CYP3A4 включають, але не обмежуються: кетоконазол, ітраконазол, вориконазол, ритонавір, кларитроміцин і телітроміцин; CYP2A6 (наприклад метоксален)), може підвищувати експозицію летрозолу. Тому пацієнткам, 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 у плазмі крові. Одночасне застосування лікарських засобів, які стимулюють CYP3A4 (наприклад фенітоїн, рифампіцин, карбамазепін, фенобарбітал і звіробій звичайний), може знижувати експозицію летрозолу. Тому пацієнткам, яким показані потужні індуктори CYP3A4, рекомендується проявляти обережність при їх застосуванні. Індуктори CYP2A6 невідомі.

Одночасне застосування 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 Р450 – CYP2A6 і помірно CYP2C19, але клінічне значення цього явища невідоме. Проте слід дотримуватись 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 одночасне застосування летрозолу і цих лікарських засобів не спричиняє клінічно значущої лікарської взаємодії.

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

Особливості застосування.

Порушення функції нирок

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

Порушення функції печінки

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

Вплив на кістки

Оскільки летрозол є потужним препаратом, що знижує концентрацію естрогенів, під час ад'ювантної та розширеної ад'ювантної терапії летрозолом у жінок з остеопорозом та/або переломами в анамнезі або тих, хто має підвищений ризик розвитку остеопорозу, необхідно оцінити мінеральну щільність кісткової тканини до початку лікування, протягом лікування та після завершення лікування летрозолом. У разі необхідності слід розпочати лікування остеопорозу, під час терапії летрозолом за пацієнтками потрібно ретельно наглядати.

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

Менопаузальний статус

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

Холестерин

Слід розглянути проведення моніторингу рівнів холестерину у 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. За критеріями оцінки ступеня тяжкості побічних реакцій (СТС) повідомлялося про гіперхолестеринемію
3-4 ступеня у 0,4 % пацієнтів у групі летрозолу та у 0,1 % пацієнтів у групі тамоксифену. Крім того, в ад'ювантній терапії збільшення ≥ 1,5 × ВМН загального холестерину (як правило, не натще) спостерігалося у пацієнтів, які застосовували монотерапію та мали початковий рівень загального холестерину в сироватці крові в межах норми (тобто <1,5 × ВМН), у 151/1843 (8,2 %) в групі летрозолу проти 57/1840 (3,2 %) в групі тамоксифену. Застосування гіполіпідемічних препаратів було необхідно 25 % пацієнтів, що застосовували летрозол, та 16 % пацієнтів, що застосовували тамоксифен.

Порушення лабораторних показників

Дозозалежного впливу летрозолу на будь-які гематологічні або біохімічні показники не спостерігалося. 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. Повідомляли, що у двох пацієнтів, які застосовували летрозол, розвинулася тромбоцитопенія; взаємозв'язок із летрозолом був нез'ясованим. Вихід пацієнтів із дослідження через зміну лабораторних показників, що були чи не були пов'язані із застосуванням препарату, був рідким.

Тендиніти та розриви сухожилля

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

Інше

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

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

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

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

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

Летрозол протипоказаний для застосування у період вагітності.

Годування груддю

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

Таким чином летрозол протипоказаний у період годування груддю.

Жінки у перименопаузальному періоді та жінки репродуктивного віку

Летрозол слід застосовувати тільки жінкам з чітко встановленим постменопаузальним статусом. Повідомляли 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.

Фертильність

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

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 препаратом 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 і пацієнти літнього віку. Рекомендована доза летрозолу становить 2,5 мг 1 раз на добу. В ад'ювантній та розширеній ад'ювантній терапії лікування препаратом Летрозол-Тева має тривати протягом 5 років або поки не настане рецидив захворювання. У пацієнтів із метастазами терапію летрозолом 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 із подальшим переходом на прийом

тамоксифену протягом 3 років).

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

Пацієнтки з порушенням функції печінки та/або нирок. Для пацієнток з ураженням печінки від легкого до середнього ступеня (клас А та В за шкалою Чайлда−П'ю) або нирок (при кліренсі креатиніну ³ 10 мл/хв) корекція дози препарату не потрібна. Наявні дані стосовно пацієнтів із нирковою недостатністю з кліренсом креатиніну < 10 мл/хв або тяжким порушенням функції печінки недостатні. Пацієнти з тяжким порушенням функції печінки (клас С за шкалою Чайлда–П'ю) потребують ретельного нагляду.

Спосіб застосування

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

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 за пропорційну.

Діти.

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

Передозування.

Повідомляли про поодинокі випадки передозування летрозолу.

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

Побічні реакції.

Частоту небажаних реакцій 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 ⅓ пацієнток, які лікувалися летрозолом при метастатичних і неоад'ювантних станах, і приблизно у 75 % пацієнтів при ад'ювантній терапії (обидві групи приймали і летрозол, і тамоксифен, медіана лікувального періоду становила 60 місяців), і майже у 80 % пацієнтів при розширеній ад'ювантній терапії (і летрозол, і плацебо, медіана лікувального періоду становила 60 місяців) спостерігалися побічні реакції. Загалом побічні реакції мали переважно слабкий або помірний характер, і у більшості випадків пов'язані з дефіцитом естрогенів. Найчастіші побічні реакції у звітах про клінічні дослідження: припливи, гіперхолестеринемія, артралгія, нудота, посилене потовиділення та стомлюваність. 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, явища з боку серцево-судинної системи (зокрема цереброваскулярні та тромбоемболічні явища). Багато побічних явищ можуть бути зумовлені природними фармакологічними наслідками дефіциту естрогенів (наприклад припливи, алопеція або вагінальна кровотеча). Більшість небажаних реакцій спостерігалися у перші кілька тижнів лікування. Категорії частоти для цих небажаних реакцій описані нижче.

Побічні явища зазначені за частотою виникнення, першими зазначаються найбільш розповсюджені. Для оцінки частоти виникнення різних побічних реакцій використовувалися такі градації: дуже часто (³ 1/10), часто (³ 1/100 до < 1/10), нечасто (³ 1/1000 до < 1/100), рідко (³ 1/10000 до < 1/1000), дуже рідко (< 1/10000); невідомої частоти (неможливо оцінити, виходячи з наявних даних).

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. Невідомої частоти: анафілактичні реакції.

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

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

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

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

З боку серця. Часто: відчуття 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 судин. Дуже часто: припливи. Часто: артеріальна гіпертензія. Нечасто: тромбофлебіт (включаючи тромбофлебіт поверхневих та глибоких вен). Рідко: легенева емболія, артеріальний тромбоз, цереброваскулярний інфаркт.

З боку системи дихання. Нечасто: задишка, кашель.

З боку шлунково-кишкового тракту. Часто: нудота, блювання, диспепсія[1], запор, діарея, абдомінальний біль. Нечасто: стоматит[1], сухість у роті.

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

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

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

З боку сечовидільної системи. Нечасто: часте сечовипускання.

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

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

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

[1] Тільки при лікуванні метастатичного ураження.

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

Таблиця 1

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

Небажані побічні реакції	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 %

Тромбоемболічні 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 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 2

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 %*
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

З боку серця

В умовах ад'ювантного лікування, крім представлених у таблиці 1 даних, повідомляли про такі небажані явища при прийомі летрозолу і тамоксифену відповідно (з медіаною тривалості лікування 60 місяців плюс 30 днів): стенокардія, що вимагає хірургічного лікування (1,0 % проти 1,0 %); серцева недостатність (1,1 % проти 0,6 %); артеріальна гіпертензія (5,6 % проти 5,7 %); порушення церебрального кровообігу/транзиторна ішемічна атака (2,1 % проти 1,9 %).

В умовах розширеного ад'ювантного лікування повідомляли про такі небажані явища при прийомі летрозолу (медіана тривалості лікування 5 років) і плацебо (медіана тривалості прийому 3 роки) відповідно: стенокардія, що вимагає хірургічного лікування (0,8 % проти 0,6 %); вперше діагностована стенокардія або погіршення перебігу стенокардії (1,4 % проти 1,0 %); інфаркт міокарда (1,0 % проти 0,7 %); тромбоемболічне явище* (0,9 % проти 0,3 %); інсульт/транзиторна ішемічна атака* (1,5 % проти 0,8 %).

Частота явищ, позначених*, статистично значуще відрізнялась у двох групах лікування.

З боку опорно-рухового апарату

Дані з безпеки для опорно-рухового апарату, отримані в умовах ад'ювантного лікування,

представлені у таблиці 1.

В умовах розширеного ад'ювантного лікування переломи кісток або остеопороз спостерігалися у статистично значуще більшої кількості пацієнток групи лікування летрозолом (переломи кісток – 10,4 % і остеопороз – 12,2 %), ніж у пацієнток групи плацебо (5,8 % та 6,4 % відповідно). Медіана тривалості лікування становила 5 років для летрозолу порівняно з 3 роками для плацебо.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

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

Упаковка.

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

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

1. Тева Фармацевтікал Індастріз Лтд.

2. АТ Фармацевтичний завод Тева.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

1. Вул. Елі Хурвіц 18, Інд. зона, Кфар-Саба, Ізраїль.

2. Дільниця 1; H-4042 Дебрецен, вул. Паллагі 13, Угорщина.