

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ЛЕТРОЗОЛ-ВІСТА АС (LETROZOLE-VISTA AC)

Склад:

діюча речовина: letrozole;

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

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

покриття: OPADRY® 03F32518 Yellow (гіпромеллоза (Е 464), тальк (Е 553b), макрогол 8000, титану діоксид (Е 171), заліза оксид жовтий (Е 172)).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

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

Фармакотерапевтична група. Засоби, що застосовуються для гормональної терапії. Антагоністи гормонів та аналогічні засоби. Інгібітори ароматази. Летрозол.

Код АТХ L02B G04.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Летрозол — нестероїдний інгібітор ароматази (інгібітор біосинтезу естрогену); протипухлинний лікарський засіб.

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

У здорових жінок у постменопаузі одноразова доза летрозолу, яка становить 0,1 мг, 0,5 мг та 2,5 мг, знижує рівень 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 лікарського засобу 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 зазначених доз лікарського засобу досягається більш виражене пригнічення синтезу естрогенів. Супресія естрогенів підтримувалася протягом лікування у всіх пацієнток.

Летрозол — високоспецифічний інгібітор активності ароматази. Порушення синтезу стероїдних гормонів у надниркових залозах не виявлено. У пацієнток у постменопаузі, яким проводили терапію летрозолом у добовій дозі 0,1–5 мг, клінічно значущих змін концентрацій у плазмі крові кортизолу, альдостерону, 11-деоксикортизолу, 17-гідроксипрогестерону, адренкортикотропного гормону, а також активності реніну не було виявлено. Проведення тесту стимуляції адренкортикотропного гормону 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 якогось 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 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 натщесерце 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 ^{14}C -міченого летрозолу приблизно 82 % радіоактивності

у плазмі крові припадало на частку незміненої активної речовини. Тому системний вплив метаболітів летрозолу незначний. Летрозол швидко і широко розподіляється у тканинах. Уявний об'єм розподілу у 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 менше за величину печінкового кровотоку (приблизно 90 л/год). Було виявлено, що ізоферменти CYP3A4 і CYP2A6 цитохрому P450 здатні перетворювати летрозол на його метаболіти *in vitro*, проте їхня окремо взята роль у кліренсі летрозолу *in vivo* точно не встановлена. Дослідження лікарської взаємодії показали, що одночасне застосування летрозолу і циметидину, який є інгібітором лише ізоферменту 3A4, не спричиняло пригнічення кліренсу летрозолу, що дає можливість зробити висновок про важливу роль у загальному кліренсі *in vivo* ізоферменту 2A6. У ході цього дослідження відзначено незначне зниження показника AUC та підвищення C_{max} .

Утворення невеликої кількості інших, поки що не ідентифікованих, метаболітів, а також виведення незміненого лікарського засобу 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 $88,2 \pm 7,6$ % радіоактивності, у калі — $3,8 \pm 0,9$ %. Принаймні 75 % радіоактивності, що виявляється у сечі за період до 216 годин ($84,7 \pm 7,8$ % від величини дози летрозолу), припадало на глюкуронідні кон'югати карбінолового метаболіту, майже 9 % — на два інші неідентифіковані метаболіти та 6 % — на незмінений летрозол.

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

Лінійність/нелінійність. Фармакокінетика летрозолу була пропорційною дозі після застосування одноразової пероральної дози до 10 мг (діапазон доз від 0,01 до 30 мг), а також після щоденних доз до 1,0 мг (діапазон доз від 0,1 до 5 мг). Після застосування одноразової пероральної дози 30 мг спостерігалось незначне, але більш ніж пропорційне дозі збільшення показника AUC. 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, за якої непропорційність стає видимою, тоді як при застосуванні дози 5 мг/добу непропорційність стає більш вираженою. Непропорційність дози, ймовірно, є результатом насичення процесів метаболічного виведення. Рівноважні концентрації досягалися через 1–2 місяці при застосуванні усіх досліджуваних режимів дозування (0,1–5,0 мг щоденно). *Фармакокінетика в окремих групах пацієнтів.* У дослідженнях, які проводились за участю добровольців з різним станом функції нирок (24-годинний кліренс креатиніну варіював від 9 до 116 мл/хв), відзначалося, що фармакокінетика летрозолу та виведення з сечею глюкуронідних кон'югатів його карбінолового метаболіту не змінювалися 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}). До того ж 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 за участю добровольців з різним станом функції печінки, було встановлено, що в осіб з помірно вираженим порушенням функції печінки (клас B за шкалою Чайлда-П'ю) середнє значення площі під кривою «концентрація — час» (AUC) було на 37 % вищим, ніж у здорових осіб, але залишалось у межах того діапазону значень, що спостерігалися в осіб без порушень функції печінки. При дослідженні фармакокінетики одноразової дози у 8 хворих з цирозом печінки та тяжким порушенням її функції (клас C за шкалою Чайлда-П'ю) було відзначено збільшення AUC на 95 % та $t_{1/2}$ на 187 % порівняно з показниками у здорових добровольців. У зв'язку з тим, що у пацієнтів, які отримували добові дози від 5 мг до 10 мг/день, не спостерігалось збільшення показників токсичності, корекція дози у напрямку її зниження не обґрунтована, хоча таким пацієнтам потрібно перебувати під ретельним наглядом. Крім того, не було відзначено 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.

- Для ад'ювантної терапії гормонопозитивного інвазивного раку молочної залози на ранніх стадіях у жінок у постменопаузний період.
- Для розширеної ад'ювантної терапії інвазивного раку молочної залози на ранніх стадіях у жінок у постменопаузний період, яким була проведена стандартна ад'ювантна терапія тамоксифеном протягом 5 років.
- Для терапії першої лінії гормонозалежного поширеного раку молочної залози у жінок у постменопаузі.
- Для лікування поширених форм раку молочної залози у жінок у постменопаузі (природний або спричинений штучно) після рецидиву або прогресування захворювання, які отримували попередню терапію антиестрогенами.
- Для неoad'ювантної терапії у жінок у постменопаузі з гормонопозитивним, HER-2-негативним раком молочної залози, яким не підходить хіміотерапія і не показане невідкладне хірургічне втручання.

Ефективність лікарського засобу для пацієнок з гормононегативним раком молочної залози не доведена.

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин.
- Передменопаузний ендокринний статус.
- Вагітність.
- Годування груддю.
- Репродуктивний вік пацієнтки.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

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

На сьогодні клінічний досвід застосування летрозолу в комбінації з естрогенами або іншими протираковими препаратами, крім тамоксифену, відсутній. Тамоксифен, інші антиестрогенні лікарські засоби або естрогеномісні лікарські засоби можуть нівелювати фармакологічну дію летрозолу. Крім того, доведено, що у разі одночасного застосування тамоксифену і 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: 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 в плазмі крові. Одночасне застосування лікарських засобів, які стимулюють CYP3A4 (наприклад фенітоїн, рифампіцин, карбамазепін, фенобарбітал і звіробій звичайний), може знижувати експозицію летрозолу. Тому пацієнткам, яким показані потужні індуктори CYP3A4, рекомендується проявляти обережність при їх застосуванні. Індуктори CYP2A6 невідомі.

Одночасне застосування летрозолу 2,5 мг і тамоксифену 20 мг один раз на добу призводило до

зниження рівня летрозолу в плазмі крові в середньому на 38 %. Клінічний досвід, отриманий на підставі досліджень терапії другої лінії раку молочної залози, показує, що терапевтичний ефект лікування 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 P450 — CYP2A6 і помірно CYP2C19, але клінічне значення цього явища невідоме. Проте слід дотримуватися обережності при одночасному застосуванні летрозолу і лікарських засобів, виведення яких переважно залежить від CYP2C19 і які мають вузький терапевтичний діапазон (таких як фенітоїн, клопідрогель). Субстрат з вузьким терапевтичним діапазоном для CYP2A6 невідомий. Дослідження клінічної взаємодії з циметидином (відомий неспецифічний інгібітор CYP2C19 і CYP3A4) і варфарином (чутливий субстрат для CYP2C9 з вузьким терапевтичним діапазоном, який часто застосовують як супутній лікарський засіб для цільової популяції летрозолу) показали, що сумісне застосування летрозолу і цих лікарських засобів не спричиняє клінічно значимої лікарської взаємодії. Огляд бази цих клінічних досліджень не виявив ніяких доказів інших клінічно значимих взаємодій з іншими лікарськими засобами, що часто призначаються.

Особливості застосування.

Порушення функції нирок.

Немає даних щодо застосування летрозолу для лікування пацієнок з кліренсом креатиніну < 10 мл/хв. Перед призначенням лікарського засобу таким пацієнткам слід зважити потенційний ризик і очікуваний ефект лікування.

Холестерин.

Слід розглянути доцільність проведення моніторингу рівня холестерину у сироватці крові. У ході дослідження із застосуванням ад'ювантного лікування повідомлялося про гіперхолестеринемію у 52,3 % пацієнтів, що застосовували летрозол, та у 28,6 % пацієнтів, що 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, при ад'ювантній терапії збільшення $\geq 1,5 \times$ ВМН (верхня межа норми) загального холестерину (як правило, не натще) спостерігалось серед пацієнтів, яким застосовували монотерапію і які мали початковий рівень загального холестерину в сироватці крові в межах норми (тобто $\leq 1,5 \times$ ВМН), у 151/1843 (8,2 %) в групі летрозолу проти 57/1840 (3,2 %) в групі тамоксифену. Застосування гіполіпідемічних лікарських засобів було необхідно 25 % пацієнтів, яким застосовували летрозол, та 16 % пацієнтів, яким застосовували тамоксифен.

Порушення функції печінки.

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

Вплив на кістки.

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

Тендиніт та розрив сухожилля.

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

Менопаузний статус.

У пацієнток з нез'ясованим менопаузним статусом необхідно до початку застосування лікарського засобу Летрозол-Віста АС визначити рівні лютеїнізуючого гормону (ЛГ), фолікулостимулюючого гормону (ФСГ) та/або естрадіолу. Приймати Летрозол-Віста АС повинні тільки жінки з постменопаузним 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, що застосовували летрозол у дозі 2,5 мг. Таке зниження кількості лімфоцитів мало транзиторний характер приблизно у половини пацієнтів, що зазнали впливу. У двох пацієнтів що застосовували летрозол, розвинулась тромбоцитопенія; зв'язок із досліджуваним препаратом не був з'ясованим. Вихід пацієнтів із дослідження через порушення лабораторних показників, що були пов'язані із застосуванням лікарського засобу, чи ні, був рідким.

Інші застереження.

Слід уникати одночасного застосування Летрозолу-Віста АС і тамоксифену, інших антагоністів естрогенів чи естрогеновмісних лікарських засобів, оскільки ці речовини можуть нівелювати фармакологічну дію летрозолу.

Важлива інформація про допоміжні речовини.

Оскільки таблетки містять лактозу, Летрозол-Віста АС не рекомендується пацієнткам з такими рідкісними спадковими проблемами, як непереносимість галактози, тяжка лактазна недостатність або мальабсорбція глюкози-галактози.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Жінки у перименопаузному стані або жінки репродуктивного віку.

Летрозол-Віста АС слід застосовувати лише жінкам з чітко визначеним постменопаузним статусом. Є постмаркетингові повідомлення про спонтанні аборти або вроджені аномалії у

новонароджених, матері яких приймали летрозол. Під час лікування летрозолом, незважаючи на чітко визначений постменопаузний статус на початку лікування, лікарю слід за необхідності обговорити з пацієнтом відповідні заходи контрацепції.

Вагітність.

Відомо про поодинокі випадки вроджених дефектів (злиття статевих губ, статеві органи проміжного типу).

Летрозол-Віста АС може викликати вроджені вади розвитку при застосуванні під час вагітності. Дослідження на тваринах продемонстрували репродуктивну токсичність. Застосування лікарського засобу Летрозол-Віста АС під час вагітності протипоказане. Годування груддю.

Невідомо, чи проникає летрозол та його метаболіти у грудне молоко. Неможливо виключити ризик для новонароджених/немовлят під час годування груддю. Застосування лікарського засобу Летрозол-Віста АС під час годування груддю протипоказане.

Фертильність.

Фармакологічна дія летрозолу пов'язана зі зниженням вироблення естрогену шляхом інгібування ароматази. У жінок у період перед менопаузою інгібування синтезу естрогену призводить до зворотної реакції підвищення рівнів гонадотропіну (ЛГ, ФСГ). У свою чергу, підвищення рівнів ФСГ стимулює ріст фолікулів та може викликати овуляцію.

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

Летрозол-Віста АС має незначний вплив на здатність керувати автотранспортом та працювати з механізмами. Оскільки під час застосування летрозолу спостерігалися втомлюваність та запаморочення, а також у рідкісних випадках повідомлялося про сонливість, рекомендується бути обережним під час керування автотранспортом або роботи з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Дорослі, у тому числі пацієнти літнього віку.

Рекомендована доза летрозолу становить 2,5 мг 1 раз на добу. В умовах ад'ювантної та розширеної ад'ювантної терапії лікування летрозолом слід продовжувати протягом 5 років або до рецидиву пухлини залежно від того, що настане раніше.

Хворим із метастазами терапію лікарським засобом Летрозол-Віста АС слід продовжувати доти, доки ознаки прогресування захворювання не стануть очевидними.

В умовах ад'ювантної терапії слід також розглянути можливість послідовної схеми лікування (летрозол протягом 2 років, потім тамоксифен протягом 3 років).

В умовах неоад'ювантної терапії лікування летрозолом слід продовжувати від 4 до 8 місяців з метою встановлення оптимального зменшення пухлини. Якщо відповідь на лікування не є достатньою, лікування летрозолом слід припинити та запланувати хірургічне втручання та/або

інші варіанти лікування, які слід обговорити з пацієнтом. Для пацієнок літнього віку корекція дози лікарського засобу не потрібна.

Пацієнтки з порушеннями функцій печінки та/або нирок.

Корекція дози лікарського засобу Летрозол-Віста АС для пацієнтів з нирковою недостатністю з кліренсом креатиніну ≥ 10 мл/хв не потрібна. Щодо випадків ниркової недостатності з кліренсом креатиніну нижче 10 мл/хв дані обмежені.

Корекція дози лікарського засобу Летрозол-Віста АС для пацієнтів з печінковою недостатністю від легкого до помірного ступеня (клас А або В за шкалою Чайлда-П'ю) не потрібна. Щодо випадків печінкової недостатності тяжкого ступеня (клас С за шкалою Чайлда-П'ю) дані обмежені. Пацієнти з печінковою недостатністю тяжкого ступеня (клас С за шкалою Чайлда-П'ю) потребують ретельного нагляду.

Спосіб застосування.

Летрозол-Віста АС слід приймати перорально незалежно від вживання їжі, оскільки їжа не впливає на ступінь абсорбції лікарського засобу.

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

Діти.

Лікарський засіб не призначений для застосування дітям. Безпека та ефективність лікування летрозолом дітей (віком до 18 років) не встановлені. Наявні дані обмежені, тому неможливо розробити рекомендації стосовно дозування.

Передозування.

Повідомлялося про окремі випадки передозування летрозолу. Специфічне лікування з приводу передозування невідоме; лікування має бути симптоматичним і підтримувальним.

Побічні реакції.

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

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. Майже в 1/3 пацієнок, які лікувалися летрозолом при метастатичних і неoad'ювантних станах, приблизно у 75 % пацієнтів

при ад'ювантному призначенні (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. Взагалі побічні реакції, які спостерігалися, мали переважно слабкий або помірно виражений характер і у більшості випадків були пов'язані з дефіцитом естрогенів. Найчастіше у звітах про клінічні дослідження згадувалися побічні реакції у вигляді припливів, гіперхолестеринемії, артралгії, нудоти, посиленого потовиділення та стомлюваності. До важливих додаткових небажаних реакцій, що можуть розвиватися на фоні 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.

Побічні реакції наведені за частотою прояву: дуже часто: > 10 %; часто: від > 1 % до < 10 %; нечасто: від > 0,1 % до < 1 %; рідко: від > 0,01 % до < 0,1 %; дуже рідко: < 0,01 %; невідомо: частоту неможливо оцінити з наявних даних. Найбільш часті реакції наведені першими.

Таблиця 1

<i>Інфекції та інвазії</i>	
Нечасто	Інфекція сечовивідних шляхів
<i>Новоутворення, доброякісні, злоякісні та невизначені (включно з кістами та поліпами)</i>	
Нечасто	Біль в ділянці пухлини ¹
<i>З боку крові та лімфатичної системи</i>	
Нечасто	Лейкопенія
<i>З боку імунної системи</i>	
Невідомо	Анафілактична реакція
<i>З боку метаболізму та харчування</i>	
Дуже часто	Гіперхолестеринемія
Часто	Зниження апетиту, підвищення апетиту
<i>Психічні порушення</i>	
Часто	Депресія
Нечасто	Гривожність (включаючи нервозність), дратівливість
<i>З боку нервової системи</i>	
Часто	Головний біль, запаморочення
Нечасто	Сонливість, безсоння, порушення пам'яті, дизестезія (включаючи парестезію, гіпестезію), порушення смакових відчуттів, інсульт, зап'ястковий тунельний синдром
<i>З боку органів зору</i>	
Нечасто	Катаракта, подразнення очей, затьмарення зору
<i>З боку серця</i>	
Часто	Посилене серцебиття ⁽¹⁾
Нечасто	Тахікардія, ішемічні серцеві ускладнення (в тому числі виникнення або загострення стенокардії, стенокардія, що потребує хірургічного втручання, інфаркт міокарда та міокардіальна ішемія)
<i>Судинні порушення</i>	
Дуже часто	Припливи
Часто	Артеріальна гіпертензія

Нечасто	Тромбофлебіт (в тому числі тромбофлебіт поверхневих та глибоких вен)
Рідко	Легенева емболія, артеріальний тромбоз, інфаркт судин головного мозку
<i>З боку дихальних шляхів, грудної клітки та середостіння</i>	
Нечасто	Задишка, кашель
<i>З боку шлунково-кишкового тракту</i>	
Часто	Нудота, диспепсія ¹ , запор, біль в ділянці живота, діарея, блювання
Нечасто	Сухість у роті, стоматит ¹
<i>З боку печінки та жовчовивідних шляхів</i>	
Нечасто	Підвищення рівня печінкових ферментів, гіпербілірубінемія, жовтяниця
Невідомо	Гепатит
<i>З боку шкіри та підшкірної клітковини</i>	
Дуже часто	Підвищене потовиділення
Часто	Алопеція, висипи (в тому числі еритематозні, макулопапульозні, псоріатичні та везикулярні), сухість шкіри
Нечасто	Свербіж, кропив'янка
Невідомо	Ангіоневротичний набряк, токсичний епідермальний некроліз, мультиформна еритема
<i>З боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини</i>	
Дуже часто	Артралгія
Часто	Міалгія, біль у кістках ¹ , остеопороз, переломи кісток, артрит
Нечасто	Гендиніт
Рідко	Розрив сухожилля
Невідомо	Синдром «клацання пальця»
<i>З боку нирок та сечовидільної системи</i>	
Нечасто	Підвищення частоти сечовипускання
<i>З боку репродуктивної системи та молочних залоз</i>	
Часто	Вагінальна кровотеча
Нечасто	Вагінальні виділення, вагінальна сухість, біль у ділянці молочних залоз
<i>Загальні розлади та реакції у місці введення</i>	
Дуже часто	Втомлюваність (включаючи астенію, нездужання)
Часто	Периферичний набряк, біль у грудях
Нечасто	Генералізований набряк, сухість слизових оболонок, відчуття спраги, лихоманка
<i>Лабораторні та інструментальні дослідження</i>	
Часто	Підвищення маси тіла
Нечасто	Зниження маси тіла

¹ Побічні реакції на лікарський засіб, про які повідомлялося тільки при метастатичному раку.

Про деякі побічні реакції повідомлялося зі значно відмінною частотою в умовах ад'ювантної терапії. У таблицях нижче представлена інформація про значущі відмінності при терапії летрозолом порівняно з монотерапією тамоксифеном та летрозол-тамоксифеновою послідовною схемою лікування.

Ад'ювантна терапія летрозолом порівняно з монотерапією тамоксифеном:

побічні ефекти зі значно відмінною частотою

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

Різниця ґрунтується на співвідношенні ризиків та 95 % довірчих інтервалах.

Таблиця 3

Послідовна схема лікування порівняно з монотерапією летрозолом: побічні ефекти зі значно відмінною частотою

Побічні реакції	Монотерапія летрозолом	Летрозол > тамоксифен	Тамоксифен > летрозол
	N = 1535	N = 1527	N = 1541
	5 років	2 роки — > 3 роки	2 роки — > 3 роки
Переломи кісток	10,0 %	7,7 %*	9,7 %
Проліферативні розлади з боку ендометрія	0,7 %	3,4 %**	1,7 %**
Гіперхолестеринемія	52,5 %	44,2 %*	40,8 %*
Гарячі припливи	37,6 %	41,7 %**	43,9 %**
Вагінальна кровотеча	6,3 %	9,6 %**	12,7 %**

* Значно нижче, ніж при монотерапії летрозолом.

** Значно більше, ніж при монотерапії летрозолом.

Примітка. Звітний період включає період лікування або період протягом 30 днів після припинення лікування.

Опис окремих побічних реакцій.

Небажані реакції з боку серця.

Під час ад'ювантної терапії спостерігалися такі побічні ефекти летрозолу і тамоксифену відповідно (при середній тривалості лікування 60 місяців плюс 30 днів): стенокардія, що потребує хірургічного втручання (1,0 % порівняно з 1,0 %); серцева недостатність (1,1 % порівняно з 0,6 %); артеріальна гіпертензія (5,6 % порівняно з 5,7 %); ускладнення з боку судин головного мозку / транзиторна ішемічна атака (2,1 % порівняно з 1,9 %).

Під час розширеної ад'ювантної терапії із застосуванням летрозолу (середня тривалість лікування 5 років) та плацебо (середня тривалість лікування 3 роки) відповідно спостерігалися такі побічні ефекти: стенокардія, що потребує хірургічного втручання (0,8 % порівняно з 0,6 %); виникнення або загострення стенокардії (1,4 % порівняно з 1,0 %); інфаркт міокарда (1,0 % порівняно з 0,7 %); тромбоемболічне ускладнення* (0,9 % порівняно з 0,3 %); інсульт / транзиторна ішемічна атака* (1,5 % порівняно з 0,8 %). Явища, позначені *, мали статистично значущу відмінність у двох групах лікування. *Небажані реакції з боку опорно-рухового апарату.*

Дані з безпеки для опорно-рухового апарату, отримані під час ад'ювантного лікування, представлені у таблиці 2.

Під час розширеної ад'ювантної терапії у значно більшій кількості пацієнтів, що отримували лікування летрозолом, виникали переломи кісток або остеопороз (переломи кісток 10,4 % та остеопороз 12,2 %), порівняно з пацієнтами з групи, що отримувала плацебо (5,8 % та 6,4 % відповідно). Середня тривалість лікування із застосуванням летрозолу становила 5 років, із застосуванням плацебо — 3 роки.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу є важливою процедурою. Це дозволяє продовжувати моніторинг співвідношення «користь/ризик» для відповідного лікарського засобу. Медичним працівникам необхідно повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції через державну систему фармаконагляду.

Термін придатності. 3 роки.

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

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

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Сінтон Хіспанія, С.Л.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Вул. К/Кастелло, n°1, Сант Боі де Ллобрегат, Барселона, 08830, Іспанія.