

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування препарату

ЛЕТРОЗОЛ-ТЕВА (LETROZOLE-TEVA)

Склад:

діюча речовина: летрозол;

1 таблетка містить 2,5 мг летрозолу;

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.

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

Код АТС L02B G04.

Клінічні характеристики.

Показання.

- Ад'ювантна терапія гормонопозитивного інвазивного раку молочної залози на ранніх стадіях у жінок у постменопаузальний період.
- Розширена ад'ювантна терапія 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 у жінок гормонозалежного поширеного раку молочної залози у жінок у постменопаузі.
- Лікування поширених форм раку молочної залози у жінок у постменопаузі (природної або спричиненої штучно) після рецидиву або прогресування захворювання, які отримували попередню терапію антиестрогенами.
- Неoad'ювантна терапія у жінок у постменопаузі з гормонопозитивним, HER-2-негативним раком молочної залози, яким не підходить хіміотерапія і не показане невідкладне хірургічне втручання. Ефективність препарату для пацієток з гормононегативним раком молочної залози не доведена.

Протипоказання.

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

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 хворих із метастазами терапію летрозолом слід продовжувати до тих пір, доки ознаки прогресування захворювання не стануть очевидними.

В умовах ад'ювантного лікування також слід розглядати можливість застосування схеми послідовної терапії (летрозол протягом 2 років з подальшим переходом на прийом тамоксифену протягом 3 років).

В умовах неoad'ювантного лікування терапію 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.

Під час передопераційного лікувального періоду рекомендований регулярний нагляд за прогресуванням хвороби. Для пацієнок літнього віку корекція дози препарату не потрібна. Явні дані стосовно пацієнтів із нирковою недостатністю з кліренсом креатиніну < 10 мл/хв або тяжким порушенням функції печінки недостатні. Пацієнти з тяжким порушенням функції печінки (клас С за Чайлд-П'ю) потребують ретельного нагляду.

Пацієнтки з порушенням функції печінки та/або нирок. Для пацієнок з ураженням печінки від легкого до середнього ступеня (клас А та В за шкалою Чайлда-П'ю) або нирок (при кліренсі креатиніну \geq 10 мл/хв) корекція дози препарату не потрібна.

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 від пропорційної.

Побічні реакції.

Летрозол загалом добре переноситься. Взагалі побічні реакції мають переважно слабкий або помірно виражений характер, і у більшості випадків пов'язані з дефіцитом естрогенів. Найчастіші побічні реакції: припливи, артралгія, нудота та стомлюваність. До важливих 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).

Інфекції та інвазії: інфекції сечовидільної системи.

Доброякісні, злоякісні та нез'ясовані новоутворення, включаючи кісти та поліпи: біль у пухлинних вогнищах¹.

З боку кровоносної та лімфатичної систем: лейкопенія, тромбоцитопенія.

З боку імунної системи: ангіоедема, анафілактичні реакції.

Метаболічні порушення: анорексія, підвищення апетиту, гіперхолестеринемія; загальні набряки, порушення метаболізму ліпідів.

Психічні порушення: депресія; тривожність (у тому числі нервозність), дратівливість.

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

З боку органів зору: катаракта, подразнення слизової оболонки ока, потьмарення зору, тромбоз сітківки, відшарування сітківки.

З боку серцево-судинної системи: відчуття серцебиття¹, тахікардія, тромбофлебіт (у тому числі тромбофлебіт поверхневих та глибоких вен), артеріальна гіпертензія (випадки ішемії міокарда (включаючи виникнення або погіршення перебігу стенокардії, стенокардію, що вимагає хірургічного втручання, інфаркт міокарда та ішемію міокарда), цереброваскулярні розлади (тромбофлебіт (включаючи тромбофлебіт поверхневих та глибоких вен), стенокардія, інфаркт міокарда, серцева недостатність (дегенеративна емболія, артеріальний тромбоз, цереброваскулярний інфаркт, легенева гіпертензія, аритмія, перикардит, припливи, інсульт/транзиторна ішемічна атака).

З боку системи дихання: задишка, кашель, інтерстиціальні захворювання легень.

З боку шлунково-кишкового тракту: нудота, блювання, диспепсія¹, запор, діарея, абдомінальний біль, стоматит¹, сухість у роті.

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

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

З боку скелетно-м'язової системи: артралгія, міалгія, біль у кістках, остеопороз, переломи кісток, артрит, синдром «клацаючого пальця».

З боку сечовидільної системи: часте сечовипускання, інфекції сечовивідних шляхів.

З боку репродуктивної системи: вагінальні кровотечі, виділення або сухість, біль у молочних залозах, гіперплазія ендометрію/рак ендометрію.

Загальні порушення: припливи, стомлюваність (у тому числі астенія та нездужання), периферичний набряк, підвищення температури, сухість слизових оболонок, відчуття спраганасарка.

Дослідження: збільшення маси тіла, зменшення маси тіла.

¹ Тільки при лікуванні метастатичного ураження.

Передозування.

Немає клінічного досвіду передозування. Відомо, що в дослідженнях на тваринах летрозол демонструє лише незначний ступінь гострої токсичності. Відсутні клінічні дані щодо конкретної дози летрозолу, що може спричинити появу загрозливих для життя симптомів.

Специфічний антидот відсутній. Загалом, у таких випадках необхідно проводити підтримувальну, симптоматичну терапію та моніторинг основних показників життєдіяльності організму.

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 спричинити вроджені вади розвитку при застосуванні під час вагітності. Дослідження на тваринах виявили репродуктивну токсичність препарату.

Летрозол протипоказаний для застосування у період вагітності.

Годування груддю

Невідомо, чи виводиться летрозол або його метаболіти з грудним молоком. Не слід виключати ризик для новонароджених/грудних немовлят.

Таким чином летрозол протипоказаний у період годування груддю.

Жінки в перименопаузальному періоді та жінки репродуктивного віку

Летрозол слід застосовувати тільки жінкам з чітко встановленим постменопаузальним статусом.

Повідомлялося про спонтанні аборти або вроджені аномалії у новонароджених, матері яких приймали летрозол. З огляду на повідомлення про поновлення функції яєчників у жінок на фоні 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 продукції естрогену шляхом пригнічення ароматази. У жінок в перименопаузальний період пригнічення синтезу естрогенів призводить до збільшення рівнів гонадотропіну (ЛГ, ФГС). У свою чергу підвищений рівень ФГС стимулює ріст фолікулів та може індукувати овуляцію.

Діти.

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

Особливості застосування.

Немає відомостей про ефективність, що вказували б на можливість застосування летрозолу для лікування чоловіків із раком молочної залози.

У разі сумнівів щодо гормонального статусу пацієнтки, перед початком лікування менопауза повинна бути підтверджена результатами біохімічних досліджень (рівень ЛГ, ФЛГ і/або рівень естрадіолу).

Порушення функції нирок

Немає даних щодо застосування летрозолу для лікування пацієнток з кліренсом креатиніну

□ 10 мл/хв. Перед призначенням препарату таким пацієнткам слід зважити на співвідношення ризику і очікуваного ефекту лікування.

Порушення функції печінки

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

Вплив на кістки

Оскільки летрозол знижує концентрацію естрогенів, можна очікувати зниження мінеральної щільності кісток. Під час ад'ювантної терапії летрозолом жінок, які страждають на остеопороз або мають ризик розвитку цього стану, необхідно оцінювати мінеральну щільність кісткової тканини за допомогою денситометрії кісток, наприклад провести DEXA-сканування на початку лікування. За необхідності слід розпочати лікування остеопорозу, під час терапії летрозолом за пацієнтками потрібно ретельно наглядати. В умовах ад'ювантної терапії можна також розглянути ступінчасту 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 пацієнок з 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. Повідомлялося про гіперхолестеринемію у пацієнтів що застосовували летрозол та у пацієнтів що застосовували тамоксифен. Крім того, у пацієнтів що застосовували летрозол повідомлялося про збільшення загального холестерину (як правило, не натще) у пацієнтів що застосовували монотерапію та мали початковий рівень загального холестерину в сироватці крові в межах норми. Деякі з цих пацієнтів потребували застосування гіполіпемічних препаратів.

Порушення лабораторних показників

Дозозалежного впливу летрозолу на будь-які гематологічні або біохімічні показники не спостерігалось. Помірні зменшення кількості лімфоцитів, невизначеного клінічного значення, спостерігалися деяких пацієнтів, що застосовували летрозол в дозі 2,5 мг. Таке зниження кількості лімфоцитів мало транзиторний характер приблизно у половини пацієнтів, що зазнали впливу. Повідомлялося, що у двох пацієнтів що застосовували летрозол розвинулась тромбоцитопенія; взаємозв'язок із летрозолом був нез'ясованим.

Інше

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

Препарат містить лактозу, тому пацієнти з рідкісними спадковими формами непереносимості галактози, недостатністю лактози або синдромом глюкозо-галактозної мальабсорбції не повинні застосовувати препарат.

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

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

Вплив летрозолу на здатність керувати транспортними засобами та працювати з механізмами незначний. Оскільки при лікуванні препаратом у хворих спостерігалися загальна слабкість і запаморочення, а також в окремих випадках сонливість, слід попереджати пацієнок, що при виникненні цих симптомів слід відмовитись від керування автотранспортом або роботи зі складними механізмами.

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.

Повідомлялося, що при одночасному застосуванні летрозолу з циметидином і варфарином клінічно значущої взаємодії не спостерігається, незважаючи на те, що циметидин відомий як інгібітор одного з ізоферментів системи цитохрому P450, що бере участь у метаболізмі летрозолу *in vitro*.

Відомо, що клінічно значущої взаємодії летрозолу з іншими препаратами, які часто застосовуються, не відзначено (наприклад, бензодіазепін, барбітурати, НПЗП, такі як диклофенак натрію, ібупрофен, парацетамол, фуросемід, омепразол).

На сьогодні клінічний досвід застосування летрозолу в комбінації з естрогенами або іншими протираковими препаратами, крім тамоксифену, відсутній. Тамоксифен, інші антиестрогенні препарати або естрогеновмісні лікарські засоби можуть нівелювати фармакологічну дію летрозолу. Крім того, доведено, що у разі одночасного застосування тамоксифену та летрозолу суттєво знижуються плазмові концентрації летрозолу. Слід уникати одночасного застосування летрозолу з тамоксифеном, іншими антагоністами естрогенів або естрогенами.

Лікарські засоби, які можуть підвищувати концентрації летрозолу в сироватці крові

Інгібітори активності CYP3A4 і CYP2A6 можуть знижувати метаболізм летрозолу і, таким чином, підвищувати концентрації летрозолу в плазмі крові. Одночасне застосування лікарських засобів, які сильно пригнічують ці ферменти (потужні інгібітори CYP3A4 включають, але не обмежуються: кетоконазол, ітраконазол, вориконазол, ритонавір, кларитроміцин і телітроміцин; CYP2A6 (наприклад метоксален)), може підвищувати експозицію летрозолу. Тому 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 %. Повідомлялося, 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

Повідомлялося, що летрозол пригнічує активність ізоферментів цитохрому P450 – CYP2A6 і CYP2C19 (причому останнього – помірно). Ізофермент CYP2A6 не відіграє істотної ролі у метаболізмі лікарських препаратів. В експериментах *in vitro* було показано, що летрозол, який застосовується у концентраціях, що у 100 разів перевищують рівноважні значення у плазмі крові, не має здатності істотно пригнічувати метаболізм діазепаму (субстрату для CYP2C19). Таким чином, клінічно значущі взаємодії з ізоферментом CYP2C19 малоймовірні. Однак слід дотримуватись обережності при сумісному застосуванні летрозолу і препаратів, які метаболізуються переважно за участю вищезазначених ізоферментів, що мають малий діапазон терапевтичної концентрації (таких як фенітоїн, клопідрогель). Субстрат з вузьким терапевтичним діапазоном для CYP2A6 невідомий.

Дослідження клінічної взаємодії з циметидином (відомий неспецифічний інгібітор CYP2C19 і CYP3A4) і варфарином (чутливий субстрат для CYP2C9 з вузьким терапевтичним діапазоном, який часто застосовують як супутній препарат для цільової популяції летрозолу) показали, що спільне застосування летрозолу і цих лікарських засобів не спричиняє клінічно значимої лікарської взаємодії.

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

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Летрозол – нестероїдний інгібітор ароматази (інгібітор біосинтезу естрогену); протипухлинний препарат. У випадках, коли ріст пухлинної тканини залежить від наявності естрогенів, усунення опосередкованого ними стимулюючого впливу є передумовою пригнічення росту пухлини. У жінок у постменопаузі естрогени утворюються переважно за участю ферменту ароматази, який перетворює андрогени, що

синтезуються у надниркових залозах (у першу чергу андростендіон і тестостерон), на естрон (E1) та естрадіол (E2). Тому за допомогою специфічної інгібіції ферменту ароматази можна досягти пригнічення біосинтезу естрогенів у периферичних тканинах і в пухлинній тканині.

Летрозол пригнічує ароматазу шляхом конкурентного зв'язування з субодиноцею цього ферменту – гемом цитохрому 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 препарату у дозі 0,5 мг і більше у багатьох випадках концентрації естрогену та естрогену сульфату виявляються нижче межі чутливості методу, що використовується для визначення гормонів. Це вказує на те, що за допомогою 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 надниркових залозах не виявлено.

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 $129 \pm 20,3$ 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 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.

Уявний кінцевий період напіввиведення з плазми крові становить приблизно 2 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.

Фармакокінетика летрозолу не залежить від віку.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості: темно-жовті круглі двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою з тисненням «93» з одного боку та «B1» – з іншого.

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; 3 блістери у коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробники. Тева Фармацевтікал Індастріз Лтд.

АТ Фармацевтичний завод ТЕВА.

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

Н-4042 Дебрецен, вул. Паллагі 13, Угорщина.