

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
20.01.2021 № *90*
Реєстраційне посвідчення
№ UA/14992/01/01

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

Летрозол КРКА
(Letrozole KRKA)

Склад:

діюча речовина: letrozole;

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

допоміжні речовини: лактози моногідрат, крохмаль кукурудзяний, гіпромелоза, целюлоза мікрोकристалічна, натрію крохмальгліколят (тип А), кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат;

плівкова оболонка: гіпромелоза, титану діоксид (Е 171), оксид заліза жовтий (Е 172), поліетиленгліколь 400, тальк, вода очищена.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: круглі двоопуклі, гладкі з обох сторін таблетки жовтого кольору, вкриті плівковою оболонкою.

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.

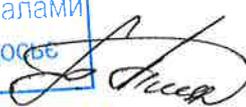
У випадках, коли ріст пухлинної тканини залежить від наявності естрогенів, усунення опосередкованого ними стимулювального впливу є передумовою пригнічення росту пухлини. У жінок у постменопаузі естрогени утворюються переважно за участі ферменту ароматази, який перетворює андрогени, що синтезуються у надниркових залозах (насамперед андростендіон і тестостерон), на естрон (Е1) та естрадіол (Е2). Тому за допомогою специфічного інгібування ферменту ароматази можна досягти пригнічення біосинтезу естрогенів у периферичних тканинах і в пухлинній тканині.

Летрозол пригнічує ароматазу шляхом конкурентного зв'язування зі 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 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 в дозі від 0,1 мг до 5 мг знижує рівень естрадіолу, естрогену та естрогену сульфату у плазмі крові на 75-95 % від початкового рівня. При застосуванні препарату в дозі 0,5 мг і більше у багатьох випадках концентрації естрогену та естрогену сульфату виявляються нижче межі чутливості методу, що використовується для визначення

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного доось



гормонів. Це вказує на те, що за допомогою даних доз препарату досягається більш виражене пригнічення синтезу естрогенів. Супресія естрогенів підтримувалася протягом лікування у всіх пацієнток.

Летрозол – високоспецифічний інгібітор активності ароматази. Порушення синтезу стероїдних гормонів у надниркових залозах не виявлено. У пацієнток у постменопаузі, яким проводили терапію летрозолом у добовій дозі 0,1-5 мг, клінічно значущих змін концентрацій у плазмі крові кортизолу, альдостерону, 11-деоксикортизолу, 17-гідроксипрогестерону, адренкортикотропного гормону (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 жодного помітного зменшення синтезу альдостерону чи кортизолу. Таким чином, немає необхідності призначати глюкокортикоїди та мінералокортикоїди.

У здорових жінок-добровольців у постменопаузі після одноразового застосування летрозолу в 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 концентрації лютеїнізуючого гормону (ЛГ) та фолікулостимулювального гормону (ФСГ) у плазмі крові, а також не було відзначено змін функції щитовидної залози, які оцінювали за рівнями тиреотропного гормону Т₄ і Т₃.

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 препарату натщесерце і 2 години – при прийомі з їжею; середнє значення максимальної концентрації (C_{max}) летрозолу в крові становить $129 \pm 20,3$ нмоль/л при прийомі натщесерце і $98,7 \pm 18,6$ нмоль/л – при вживанні з їжею), однак ступінь всмоктування летрозолу (при оцінці за площею під кривою «концентрація – час» (AUC)) не змінюється. Незначні зміни швидкості всмоктування розцінюються як такі, що не мають клінічного значення, тому летрозол можна застосовувати незалежно від вживання 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 ¹⁴C-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/годину, що менше за величину печінкового кровотоку (приблизно 90 л/годину). Було виявлено, що ізоферменти CYP3A4 і CYP2A6 цитохрому P450 здатні перетворювати летрозол на його метаболіт. Утворення невеликої кількості інших, поки що не ідентифікованих метаболітів, а також виведення незміненого препарату зі сечею і калом відіграють лише незначну роль у загальній елімінації летрозолу. Протягом 2 тижнів після введення здоровим добровольцям у постменопаузі 2,5 мг ¹⁴C-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.

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

J. J. J.

[Handwritten signature]

Уявний кінцевий період напіввиведення ($t_{1/2}$) 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 в дозі 2,5 мг його фармакокінетика має дещо нелінійний характер. Оскільки рівноважна концентрація летрозолу підтримується під час застосування препарату 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 застосування 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 мг 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

Фармакокінетика летрозолу не залежить від віку.

У дослідженні, яке проводилося за участю 19 добровольців із різним станом функції нирок (24-годинний кліренс креатиніну варіював від 9 до 116 мл/хв), відзначалося, що фармакокінетика летрозолу не змінювалася після застосування одноразової дози 2,5 мг. Крім того, у вищезазначеному дослідженні оцінювали вплив порушення функції нирок на летрозол, аналіз коваріантів 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 мінімальним рівнем 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 порушення функції нирок.

Таким чином, корекція дози пацієнтам із порушеннями функції нирок (кліренс креатиніну ≥ 10 мл/хв) не потрібна. Інформація щодо пацієнтів з тяжкими порушеннями функції нирок (кліренс креатиніну < 10 мл/хв) обмежена.

У подібному дослідженні, проведеному у добровольців із різним станом функції печінки, було встановлено, що в осіб з помірно вираженими порушеннями функції печінки (клас В за шкалою Чайлда-П'ю) середні величини AUC були на 37 % вищі, ніж у здорових добровольців, але залишалися у межах того діапазону значень, які спостерігалися в осіб без порушень функції печінки. При дослідженні фармакокінетики одноразової дози у 8 хворих із цирозом печінки та тяжкими порушеннями її функції (клас С за шкалою Чайлда-П'ю) було відзначено збільшення AUC на 95 % та $t_{1/2}$ на 187 % відповідно порівняно з показниками у здорових добровольців. Таким чином, у пацієнок із раком молочної залози та тяжкими порушеннями функції печінки очікуються більш високі рівні летрозолу, ніж у пацієнок без тяжкої дисфункції печінки. Отже, препарат Летрозол КРКА слід з обережністю застосовувати пацієнткам з тяжкими порушеннями функції печінки, зважаючи на співвідношення користь/ризик для кожної окремої пацієнтки.

Клінічні характеристики.

Показання.

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє




- Ад'ювантна терапія гормонопозитивного інвазивного раку молочної залози на ранніх стадіях у жінок у постменопаузальний період.
- Розширена ад'ювантна терапія інвазивного раку молочної залози на ранніх стадіях у жінок у постменопаузальний період, яким була проведена стандартна ад'ювантна терапія тамоксифеном протягом 5 років.
- Терапія першої лінії гормонозалежного поширеного раку молочної залози у жінок у постменопаузі.
- Лікування поширених форм раку молочної залози у жінок у постменопаузі (природної або спричиненої штучно) після рецидиву або прогресування захворювання, які отримували попередню терапію антиестрогенами.
- Неoad'ювантна терапія у жінок у постменопаузі з гормонопозитивним, HER-2-негативним раком молочної залози, яким не підходить хіміотерапія і не показане невідкладне хірургічне втручання.

Ефективність препарату для пацієток із гормоненегативним 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.
- Протипоказано жінкам репродуктивного віку.

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 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 концентрацію летрозолу в сироватці крові

Інгібітори активності CYP3A4 і CYP2A6 можуть знижувати метаболізм летрозолу і, таким чином, підвищувати концентрацію летрозолу в плазмі крові. Одночасне застосування лікарських засобів, які сильно пригнічують ці ферменти (потужні інгібітори CYP3A4, зокрема 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 концентрацію 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 1 раз на добу призводило до зниження рівня летрозолу в плазмі крові в середньому на 38 %. Клінічний досвід,

реєстраційного досьє

Г. П. П.

Г. П. П.

отриманий на підставі досліджень терапії другої лінії раку молочної залози, показує, що терапевтичний ефект лікування летрозолом, як і частота виникнення небажаних реакцій, не збільшувався, якщо летрозол застосовували одразу після тамоксифену. Механізм цієї взаємодії невідомий.

Лікарські засоби, системна концентрація яких в сироватці крові може 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 та лікарських засобів, виведення яких залежить переважно від CYP2C19 і які мають вузький терапевтичний діапазон (таких як фенітоїн, клопідрогел). 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 із 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.

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 препарату Летрозол КРКА для лікування пацієток із кліренсом креатиніну <10 мл/хв. Перед призначенням препарату таким пацієткам слід зважити на співвідношення потенційного ризику і очікуваного ефекту лікування.

Холестерин

Слід розглянути проведення моніторингу холестерину у сироватці крові. У процесі дослідження із застосуванням ад'ювантного лікування повідомлялося про гіперхолестеринемію у 52,3 % пацієток, які застосовували летрозол, та у 28,6 % пацієток, які застосовували тамоксифен. За критеріями оцінки ступеня тяжкості побічних реакцій (СТС) повідомлялося про гіперхолестеринемію 3–4 ступеня у 0,4 % пацієток у групі летрозолу та у 0,1 % пацієток у групі тамоксифену. Крім того, в ад'ювантній терапії збільшення $\geq 1,5 \times$ ВМН (верхня межа норми) загального холестерину (зазвичай не натще) спостерігалось у пацієток, які застосовували препарат як монотерапію та мали початковий рівень загального холестерину в сироватці крові в межах норми (тобто $\leq 1,5 \times$ ВМН), у 151/1843 (8,2 %) у групі летрозолу проти 57/1840 (3,2 %) у групі тамоксифену. Застосування гіполіпідемічних препаратів було необхідно 25 % пацієток, які застосовували летрозол, та 16 % пацієток, які застосовували тамоксифен.

Порушення функції печінки

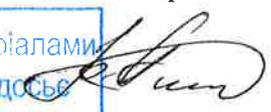
У пацієтів з тяжкою печінковою недостатністю (клас С за шкалою Чайлда–П'ю) системна експозиція та $t_{1/2}$ летрозолу приблизно вдвічі довші, ніж у здорової людини. Такі хворі потребують більш уважного спостереження.

Вплив на кістки

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

Менопаузний статус

У пацієток з нез'ясованим менопаузним статусом необхідно до початку лікування препаратом Летрозол КРКА визначити рівень ЛГ, ФСГ та/або естрадіолу. Приймати препарат Летрозол КРКА повинні тільки жінки з постменопаузним ендокринним статусом.

Узгоджено з матеріалами реєстраційного дощу  

Тендиніт та розрив сухожилля

Можливі (рідко) тендиніт та розрив сухожилля. Необхідне ретельне обстеження пацієнток та вжиття відповідних заходів (наприклад, іммобілізація) щодо ураженого сухожилля (див. розділ «Побічні реакції»).

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 пацієнток, які застосовували летрозол у дозі 2,5 мг. Таке зниження кількості лімфоцитів мало транзиторний характер приблизно у половини пацієнток, які зазнали впливу. У двох пацієнток, які застосовували летрозол, розвинулася тромбоцитопенія; взаємозв'язок із досліджуваним препаратом не був з'ясований. Вихід пацієнток із дослідження через зміну лабораторних показників, незалежно від того, чи були вони пов'язані із застосуванням препарату, був рідким.

Інші застереження

Слід уникати одночасного застосування препарату Летрозол КРКА і тамоксифену, інших антагоністів естрогенів або естрогенвмісних лікарських засобів, оскільки ці речовини можуть нівелювати фармакологічну дію летрозолу.

Оскільки препарат містить лактозу, його не рекомендується застосовувати 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

Препарат Летрозол КРКА слід застосовувати тільки жінкам із чітко встановленим постменопаузним статусом. Існують постмаркетингові повідомлення про спонтанні аборти або вроджені аномалії у новонароджених, матері яких приймали цей препарат. З огляду на повідомлення про поновлення функції яєчників у жінок на тлі застосування препарату Летрозол КРКА, незважаючи на чіткий постменопаузний статус на початку терапії, лікар за потреби повинен обговорити з пацієнткою застосування протизаплідних засобів.

Вагітність

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

Період годування груддю

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

Препарат Летрозол КРКА протипоказаний для застосування під час годування груддю.

Фертильність

Фармакологічною дією летрозолу є зниження продукування естрогену шляхом інгібування ароматази. У жінок у пременопаузі інгібування синтезу естрогену призводить до відповідного підвищення рівня гонадотропінів (ЛГ, ФСГ). Підвищення рівня ФСГ, зі свого боку, стимулює ріст фолікулів, що може індукувати овуляцію.

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

Вплив препарату Летрозол КРКА на здатність керувати транспортними засобами та працювати з механізмами незначний. Оскільки при лікуванні препаратом у хворих спостерігалися загальна слабкість і запаморочення, в окремих випадках – сонливість, рекомендується бути обережними під час керування автотранспортом або роботи зі складними механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє




Дорослі пацієнтки, у т.ч. пацієнтки літнього віку. Рекомендована доза Летрозолу КРКА становить 2,5 мг 1 раз на добу. В ад'ювантній та розширеній ад'ювантній терапії лікування препаратом Летрозол КРКА має тривати протягом 5 років або поки не настане рецидив захворювання.

У хворих із метастазами терапію препаратом Летрозол КРКА 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 препаратом Летрозол КРКА слід продовжувати протягом 4-8 місяців, щоб досягнути оптимального зменшення пухлини. Якщо відповідь на лікування недостатня, слід припинити терапію препаратом Летрозол КРКА 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 препарату Летрозол КРКА дітям не встановлені. Наявні дані обмежені, тому неможливо розробити рекомендації щодо дозування.

Пацієнтки з порушеннями функції печінки та/або нирок. Для пацієнток з ураженням печінки від легкого до середнього ступеня (класи А та В за шкалою Чайлда-П'ю) або нирок (при кліренсі креатиніну ≥ 10 мл/хв) корекція дози препарату не потрібна. Наявні дані щодо пацієнток із нирковою недостатністю з кліренсом креатиніну < 10 мл/хв або тяжкими порушеннями функції печінки недостатні. Пацієнтки з тяжкими порушеннями функції печінки (клас С за Чайлдом-П'ю) потребують ретельного нагляду.

Спосіб застосування

Препарат Летрозол КРКА приймають перорально, незалежно від вживання їжі, оскільки їжа не впливає на ступінь абсорбції препарату.

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

Діти.

Препарат не застосовують дітям, оскільки ефективність та безпека застосування препарату для цієї категорії пацієнтів не вивчалися в межах клінічних досліджень.

Передозування.

Повідомлялося про поодинокі випадки передозування летрозолу.

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

Побічні реакції.

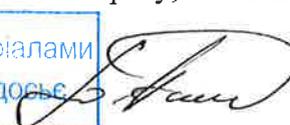
Частоту небажаних реакцій летрозолу визначали переважно на основі даних, отриманих у процесі клінічних досліджень.

Майже в 1/3 пацієнток, які лікувалися летрозолом при метастатичних і неoad'ювантних станах, і майже у 80 % пацієнток як при ад'ювантній терапії, так і при розширеній ад'ювантній терапії спостерігалася побічні реакції. Більшість побічних реакцій спостерігалася протягом перших кількох тижнів лікування.

Найчастіше у звітах про клінічні дослідження згадувалися побічні реакції у вигляді припливів, гіперхолестеринемії, артралгії, нудоти, посиленого потовиділення та стомлюваності.

До важливих небажаних реакцій, що можуть розвиватися на тлі лікування препаратом Летрозол КРКА, належать такі явища з боку опорно-рухового апарату, як остеопороз та/або

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного доосьє



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. Частота цих небажаних реакцій вказана у таблиці 1.

Частота побічних реакцій здебільшого базується на даних, отриманих із клінічних випробувань.

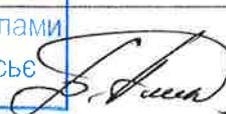
Побічні явища, зазначені у таблиці 1, спостерігалися під час клінічних випробувань та постмаркетингового застосування летрозолу.

Побічні реакції зазначено за частотою виникнення, першими зазначаються найбільш розповсюджені. При оцінці частоти виникнення різних побічних реакцій використовувалися такі градації: дуже часто – $\geq 10\%$; часто – від $\geq 1\%$ до $< 10\%$; нечасто – від $\geq 0,1\%$ до $< 1\%$; рідко – від $\geq 0,01\%$ до $< 0,1\%$; дуже рідко – $< 0,01\%$; частота невідома (неможливо оцінити, виходячи з наявних даних).

Таблиця 1

Частота	Побічні реакції
<i>Інфекції та інвазії</i>	
Нечасто	Інфекції сечовидільної системи
<i>Доброякісні, зляккісні та нез'ясовані новоутворення, включаючи кісти та поліпи</i>	
Нечасто	Біль у пухлинних вогнищах ⁽¹⁾
<i>З боку крові та лімфатичної системи</i>	
Нечасто	Лейкопенія
<i>З боку імунної системи</i>	
Частота невідома	Анафілактичні реакції
<i>Метаболічні порушення</i>	
Дуже часто	Гіперхолестеринемія
Часто	Зниження апетиту, підвищення апетиту
<i>Психічні порушення</i>	
Часто	Депресія
Нечасто	Тривожність (включаючи нервозність), дратівливість
<i>З боку нервової системи</i>	
Часто	Головний біль, запаморочення
Нечасто	Сонливість, безсоння, погіршення пам'яті, дизестезія (включаючи парестезію, гіпестезію), порушення смакових відчуттів, інсульт, зап'ястковий тунельний синдром
<i>З боку органів зору</i>	
Нечасто	Катаракта, подразнення ока, затьмарення зору
<i>З боку серця</i>	
Часто	Посилене серцебиття ⁽¹⁾
Нечасто	Тахікардія, випадки ішемії міокарда (включаючи виникнення або погіршення перебігу стенокардії, стенокардію, що вимагає хірургічного втручання, інфаркт міокарда та ішемію міокарда)

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє




<i>Судинні порушення</i>	
Дуже часто	Гарячі припливи
Часто	Артеріальна гіпертензія
Нечасто	Тромбофлебіт (включаючи тромбофлебіт поверхневих та глибоких вен)
Рідко	Легенева емболія, артеріальний тромбоз, цереброваскулярний інфаркт
<i>З боку дихальної системи, торакальні та медіастинальні порушення</i>	
Нечасто	Задишка, кашель
<i>З боку шлунково-кишкового тракту</i>	
Часто	Нудота, блювання, диспепсія ⁽¹⁾ , запор, діарея, біль у животі
Нечасто	Стоматит ⁽¹⁾ , сухість у роті
<i>З боку гепатобіліарної системи</i>	
Нечасто	Підвищення рівня печінкових ферментів, гіпербілірубінемія, жовтяниця
Частота невідома	Гепатит
<i>З боку шкіри та підшкірної клітковини</i>	
Дуже часто	Посилене потовиділення
Часто	Алопеція, висипання (включаючи еритематозні, макулопапулярні, псоріатичні та везикулярні висипання), сухість шкіри
Нечасто	Свербіж, кропив'янка
Частота невідома	Токсичний епідермальний некроліз, мультиформна еритема, ангіоневротичний набряк
<i>З боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини</i>	
Дуже часто	Артралгія
Часто	Біль у м'язах, біль у кістках ⁽¹⁾ , остеопороз, переломи кісток, артрит
Нечасто	Тендиніт
Рідко	Розрив сухожилля
Частота невідома	Синдром «кляцання пальця»
<i>З боку сечовидільної системи та нирок</i>	
Нечасто	Підвищена частота сечовипускання
<i>З боку репродуктивної системи та молочних залоз</i>	
Часто	Вагінальна кровотеча
Нечасто	Вагінальні виділення або сухість, біль у молочних залозах
<i>Загальні розлади та реакції у місці введення</i>	
Дуже часто	Стомлюваність (включаючи астенію, нездужання)

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

J. S. S. S.

ASV

Часто	Периферичний набряк, біль у грудях
Нечасто	Підвищення температури, сухість слизових оболонок, відчуття спраги, генералізований набряк
<i>Дослідження</i>	
Часто	Збільшення маси тіла
Нечасто	Зменшення маси тіла

(1) Тільки при лікуванні метастатичного ураження.

Частота деяких небажаних реакцій значно відрізнялася в умовах ад'ювантного лікування.

Таблиця 2

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.

Різницю визначали за співвідношенням ризиків та 95 % довірчими інтервалами.

Таблиця 3

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 %*
Гарячі 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.

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного дощу




Примітка. Період повідомлення включає період лікування або 30 днів після припинення лікування.

Опис окремих побічних реакцій

Небажані реакції з боку серця

В умовах ад'ювантного лікування, крім представлених у таблиці 2 даних, повідомлялося 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 повідомлялося 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.

Небажані реакції з боку опорно-рухового апарату

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

В умовах розширеного ад'ювантного лікування переломи кісток або остеопороз спостерігались 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.

Звітування про підозрювані побічні реакції

Звітування про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має велике значення. Це дає змогу проводити безперервне спостереження співвідношення між користю і ризиками, пов'язаними із застосуванням лікарського засобу. Спеціалісти у галузі охорони здоров'я повинні подавати інформацію про будь-які підозрювані побічні реакції за допомогою національної системи звітності.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 25 °С в оригінальній упаковці для захисту від дії вологи. Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 10 таблеток у блістері; по 3, 6 або 9 блістерів у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

КРКА, д.д., Ново место/KRKA, d.d., Novo mesto.
ТАД Фарма ГмбХ/TAD Pharma GmbH.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Шмар'ешка цеста 6, 8501 Ново место, Словенія/Smarjeska cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia.

Хайнц-Лохманн-Штрассе 5, 27472 Куксхавен, Німеччина/Heinz-Lohmann-Strasse 5, 27472 Cuxhaven, Germany.

Дата останнього перегляду.

Хочемо згодитися
реєстраційного добує

27.10.20р.