

Rx

THUỐC ĐỘC

LETROVIET 2.5

Các dấu hiệu lưu ý và khuyến cáo:

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

Để xa tầm tay trẻ em.

Thông báo ngay cho bác sỹ hoặc dược sỹ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

1. THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

Mỗi viên nén bao phim chứa:

Thành phần hoạt chất: Letrozole... 2,5 mg

Thành phần tá dược: Lactose monohydrat, microcrystalline cellulose, natri starch glycolate type A, maize starch, silica colloidal anhydrous, magnesi stearat, Opadry White 03B28796 (HPMC 2910/Hypromellose, titanium dioxide, macrogol/PEG)

2. DẠNG BẢO CHẾ: Viên nén bao phim.

Mô tả đặc điểm thuốc: Viên nén bao phim màu trắng, tròn, hai mặt lõm, có dập chữ "ZF5" ở một mặt và tron nhẵn ở mặt còn lại.

3. CHỈ ĐỊNH

- Điều trị hỗ trợ cho phụ nữ sau mãn kinh bị ung thư vú xâm lấn giai đoạn sớm, có thụ thể nội tiết dương tính.
- Điều trị hỗ trợ kéo dài cho phụ nữ sau mãn kinh bị ung thư vú xâm lấn giai đoạn sớm trước đây đã được trị liệu hỗ trợ chuẩn bằng tamoxifen trong vòng 5 năm.
- Điều trị bước một cho phụ nữ sau mãn kinh bị ung thư vú tiến triển phụ thuộc nội tiết.
- Điều trị ung thư vú tiến triển ở phụ nữ có tình trạng nội tiết mãn kinh tự nhiên hoặc nhân tạo, trước đây đã được điều trị với các thuốc kháng estrogen sau khi có tái phát hoặc bệnh tiến triển.
- Điều trị tân bổ trợ ở phụ nữ ung thư vú sau mãn kinh với thụ thể nội tiết dương tính, HER-2 âm tính khi biện pháp hóa trị liệu không phù hợp và phẫu thuật ngay lập tức không được chỉ định. Thuốc không hiệu quả ở bệnh nhân ung thư vú có thụ thể hormon âm tính

4. LIỀU DÙNG – CÁCH DÙNG

Liều dùng

Người trưởng thành và người cao tuổi

Liều được khuyến cáo là 2,5 mg, 1 lần/ngày. Không điều chỉnh liều đối với người cao tuổi.

Ở những bệnh nhân bị ung thư vú giai đoạn muộn hoặc di căn, nên tiếp tục điều trị bằng letrozole cho đến khi có bằng chứng rõ ràng cho sự tiến triển của khối u.

Trong điều trị có dùng thuốc hỗ trợ và sự hỗ trợ này là lâu dài, nên tiếp tục dùng letrozole trong 5 năm hoặc cho đến khi có tái phát bệnh, tùy trường hợp.

Trong trường hợp có dùng thuốc hỗ trợ, có thể cân nhắc một lịch trình trị liệu tuần tự (2 năm đầu dùng letrozole và dùng tamoxifen trong 3 năm sau đó)

Trong điều trị hỗ trợ trước phẫu thuật, nên tiếp tục điều trị bằng letrozole từ 4 đến 8 tháng nhằm làm giảm tối ưu khối u. Nếu đáp ứng không đủ, nên ngưng điều trị letrozole, lên lịch mổ và/hoặc thảo luận với bệnh nhân về những phương cách điều trị khác.

Trẻ em

Letrozole không được khuyến cáo sử dụng cho trẻ em và trẻ vị thành niên. Người ta chưa xác lập được tính an toàn và hiệu quả của letrozole ở trẻ em và trẻ vị thành niên cho đến 17 tuổi. Dữ liệu

còn hạn chế và không có khuyến cáo về liều sử dụng.

Suy thận

Không cần chỉnh liều letrozole đối với bệnh nhân bị suy giảm chức năng thận với độ thanh thải creatinine (CLcr) \geq 10mL/phút. Không đủ dữ liệu cho những trường hợp bị suy thận có CLcr < 10mL/phút.

Suy gan

Không cần chỉnh liều letrozole cho những bệnh nhân bị suy gan nhẹ đến trung bình (điểm Child-Pugh loại A hoặc B). Không đủ dữ liệu cho những bệnh nhân bị suy gan nặng nên cần theo dõi chặt chẽ bệnh nhân bị suy gan nặng (điểm Child-Pugh loại C).

Cách dùng

Letrozole nên được sử dụng qua đường uống và có thể dùng cùng hoặc không cùng với thức ăn. Một liều đã quên nên được uống ngay khi bệnh nhân nhớ ra. Tuy nhiên, nếu gần đến thời gian dùng liều tiếp theo (trong vòng 2 hoặc 3 giờ), nên bỏ qua liều đã quên và bệnh nhân nên quay trở lại lịch dùng thuốc thông thường. Không nên tăng gấp đôi liều vì liều hàng ngày vượt quá liều khuyến cáo 2,5 mg đã ghi nhận có sự gia tăng quá mức trong phơi nhiễm toàn thân.

5. CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Quá mẫn cảm với hoạt chất hoặc với bất kỳ thành phần tá dược nào của thuốc;

Tình trạng nội tiết tiền mãn kinh;

Có thai;

Cho con bú.

6. CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Tình trạng mãn kinh

Ở những bệnh nhân có tình trạng mãn kinh không rõ ràng, nên đo nồng độ hormone tạo hoàng thể (LH), hormone kích thích nang trứng (FSH) và/hoặc oestradiol trước khi bắt đầu điều trị bằng letrozole. Chỉ những phụ nữ có trạng thái nội tiết hậu mãn kinh mới nên dùng letrozole.

Suy thận

Letrozole chưa được nghiên cứu trên số lượng bệnh nhân đủ nhiều mà có độ thanh thải creatinin thấp hơn 10ml/phút. Cần xem xét một cách cẩn thận các yếu tố nguy cơ/lợi ích cho bệnh nhân trước khi điều trị letrozole.

Suy gan

Ở bệnh nhân bị suy gan nặng (chỉ số Child-Pugh loại C), phơi nhiễm toàn thân và thời gian bán hủy cuối cùng xấp xỉ gấp đôi so với người tình nguyện khỏe mạnh. Vì vậy những bệnh nhân này phải được giám sát chặt chẽ.

Ảnh hưởng đối với xương

Letrozole là thuốc làm giảm oestrogen mạnh. Phụ nữ có tiền sử bị loãng xương và/hoặc gãy xương hoặc những người có nguy cơ gia tăng về loãng xương cần phải đánh giá về tỷ trọng chất khoáng trong xương bằng máy đo mật độ xương trước khi bắt đầu điều trị hỗ trợ và điều trị hỗ trợ kéo dài & cần theo dõi loãng xương trong và sau điều trị bằng letrozole. Việc điều trị hoặc phòng ngừa loãng xương nên được bắt đầu khi thích hợp và theo dõi một cách cẩn thận. Trong trường hợp dùng thuốc hỗ trợ với một lịch trình điều trị tuần tự (letrozole trong 2 năm sau đó là tamoxifen trong 3 năm) cũng có thể được xem xét tùy thuộc vào hồ sơ an toàn của bệnh nhân.

Viêm gân và đứt gân

Viêm gân và đứt gân (hiếm) có khả năng xảy ra. Theo dõi chặt chẽ bệnh nhân và các biện pháp thích hợp (ví dụ như giữ cố định (immobilisation)) phải được bắt đầu đối với gân bị ảnh hưởng.

Cảnh báo khác

Khi dùng letrozole với tamoxifen, nên tránh sử dụng các thuốc điều trị kháng estrogen hoặc thuốc có chứa estrogen khác vì những chất này có thể làm giảm tác động dược lý của letrozole.

Vì thuốc có chứa lactose, nên không khuyến cáo dùng letrozole cho những bệnh nhân bị các vấn đề di truyền hiếm gặp do không dung nạp galactose, thiếu enzym lactase trầm trọng hoặc kém hấp thu glucose-galactose.

Thuốc này chứa ít hơn 1 mmol natri (23mg) mỗi viên, nghĩa là về cơ bản “không chứa natri”

7. SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

Phụ nữ tiền mãn kinh hoặc có khả năng sinh con

Letrozole chỉ nên được sử dụng ở phụ nữ có tình trạng sau mãn kinh rõ ràng. Vì có báo cáo về việc phụ nữ phục hồi chức năng buồng trứng trong khi điều trị với letrozole mặc dù có tình trạng sau mãn kinh rõ ràng khi bắt đầu điều trị, bác sĩ cần thảo luận về các biện pháp tránh thai đầy đủ khi cần thiết.

Thai kỳ

Dựa trên kinh nghiệm trên người trong đó đã có một số trường hợp dị tật bẩm sinh (môi dính liền, cơ quan sinh dục không rõ ràng), letrozole có thể gây ra dị tật bẩm sinh khi dùng trong thời kỳ mang thai. Các nghiên cứu trên động vật đã cho thấy độc tính sinh sản.

Chống chỉ định letrozole trong thời kỳ mang thai.

Cho con bú

Không biết liệu letrozole và các chất chuyển hóa của nó có được bài tiết vào sữa mẹ hay không. Không thể loại trừ rủi ro đối với trẻ sơ sinh/trẻ trong thời kỳ bú mẹ.

Chống chỉ định letrozole trong thời kỳ cho con bú.

Khả năng sinh sản

Tác dụng dược lý của letrozole là giảm sản xuất estrogen bằng cách ức chế men aromatase. Ở phụ nữ tiền mãn kinh, sự ức chế tổng hợp estrogen dẫn đến phản hồi tăng nồng độ gonadotropin (LH, FSH). Nồng độ FSH tăng lên sẽ kích thích sự phát triển của nang trứng và có thể gây rụng trứng.

8. ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE, VẬN HÀNH MÁY MÓC

Letrozole có ảnh hưởng ở mức độ thấp lên khả năng lái xe và vận hành máy móc; bởi vì triệu chứng mệt mỏi và chóng mặt đã quan sát thấy khi sử dụng letrozole và đặc biệt là triệu chứng ngủ gà cũng đã được báo cáo. Cần thận trọng khi vận hành máy móc hoặc điều khiển tàu xe.

9. TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỶ CỦA THUỐC

Letrozole được chuyển hóa một phần qua trung gian CYP2A6 và CYP3A4. Cimetidine, một chất ức chế yếu, không đặc hiệu đối với enzym CYP450, thì không ảnh hưởng đến nồng độ letrozole trong huyết tương. Tác dụng của các chất ức chế CYP450 mạnh vẫn chưa được biết.

Cho đến nay, không có kinh nghiệm lâm sàng nào về việc sử dụng letrozole kết hợp với oestrogen hoặc các chất chống ung thư khác, ngoài tamoxifen. Tamoxifen, các thuốc chống oestrogen khác hoặc các liệu pháp chứa estrogen có thể làm giảm tác dụng dược lý của letrozole. Ngoài ra, sử dụng đồng thời tamoxifen với letrozole đã được chứng minh là làm giảm đáng kể nồng độ letrozole trong huyết tương. Nên tránh dùng đồng thời letrozole với tamoxifen, các chất kháng oestrogen hoặc oestrogen khác.

In vitro, letrozole ức chế các thành phần của cytochrome P450 là isoenzyme 2A6 và ức chế ở mức độ vừa phải thành phần isoenzyme 2C19, nhưng mức độ liên quan về mặt lâm sàng là chưa rõ. Do đó, cần thận trọng khi dùng letrozole đồng thời với các sản phẩm thuốc mà khả năng thải trừ chủ yếu phụ thuộc vào các isoenzyme này và với các sản phẩm có chỉ số điều trị hẹp (ví dụ như phenytoin, clopidogrel).

Tương kỵ: Do không có các nghiên cứu về tính tương kỵ của thuốc, không trộn lẫn thuốc này với thuốc khác.

10. TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Tóm tắt đặc tính lâm sàng

Tần suất của các phản ứng không mong muốn đối với letrozole chủ yếu dựa trên dữ liệu thu thập từ các thử nghiệm lâm sàng.

Có tới khoảng một phần ba số bệnh nhân được điều trị bằng letrozole trong điều kiện bệnh đã di căn và khoảng 80% bệnh nhân trong điều trị hỗ trợ cũng như trong điều trị hỗ trợ kéo dài gặp phải các phản ứng không mong muốn. Phần lớn các phản ứng không mong muốn xảy ra trong vài tuần đầu điều trị.

Các phản ứng không mong muốn được báo cáo thường xuyên nhất trong các nghiên cứu lâm sàng là nóng bừng, tăng cholesterol máu, đau khớp, mệt mỏi, tăng tiết mồ hôi và buồn nôn.

Các phản ứng không mong muốn quan trọng có thể xảy ra với letrozole là: các biến cố về xương như loãng xương và/hoặc gãy xương và các biến cố tim mạch (bao gồm biến cố mạch máu não và huyết khối tắc mạch). Phân loại & tần suất của các phản ứng không mong muốn này được mô tả trong Bảng 1.

Bảng liệt kê các phản ứng không mong muốn

Tần suất của các phản ứng không mong muốn đối với letrozole chủ yếu dựa trên dữ liệu thu thập từ các thử nghiệm lâm sàng.

Các phản ứng không mong muốn của thuốc sau đây, được liệt kê trong Bảng 1, đã được báo cáo từ các nghiên cứu lâm sàng và từ kinh nghiệm từ việc hậu mãi với letrozole:

Bảng 1

Các phản ứng không mong muốn được xếp hạng theo các tiêu đề về tần suất với tần suất nào phổ biến hơn thì đặt trước, theo quy ước sau: rất phổ biến ($\geq 1/10$), phổ biến ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$), không phổ biến ($\geq 1/1.000$ đến $< 1/100$), hiếm ($\geq 1/10.000$ đến $< 1/1.000$), rất hiếm ($< 1/10.000$), chưa biết (không thể ước tính từ dữ liệu có sẵn).

Cơ quan	Tần suất	Phản ứng không mong muốn
Nhiễm khuẩn và nhiễm ký sinh trùng	Không phổ biến	Nhiễm khuẩn đường niệu
Các khối u tân tạo, lành tính, ác tính và không xác định (bao gồm cả các nang và polyps)	Không phổ biến	Đau do khối u ¹
Rối loạn máu và hệ bạch huyết	Không phổ biến	Giảm bạch cầu
Rối loạn hệ miễn dịch	Chưa biết	Phản ứng phản vệ
Rối loạn chuyển hóa & dinh dưỡng	Rất phổ biến	Tăng cholesterol máu
	Phổ biến	Tăng thèm ăn, giảm thèm ăn
Rối loạn về tâm thần	Phổ biến	Trầm cảm
	Không phổ biến	Lo âu (bao gồm bồn chồn), bứt rứt
Rối loạn hệ thần kinh	Phổ biến	Nhức đầu, chóng mặt
	Không phổ biến	Buồn ngủ, mất ngủ, giảm trí nhớ, rối loạn cảm giác (bao gồm dị cảm, giảm cảm giác), rối loạn vị giác, tai biến mạch máu não, hội chứng ống cổ tay
Rối loạn về mắt	Không phổ biến	Đục thủy tinh thể, kích ứng mắt, nhìn mờ
Rối loạn về tim mạch	Phổ biến	Đánh trống ngực ¹
	Không phổ biến	Nhịp tim nhanh, các biến cố thiếu máu tim (gồm đau thắt ngực mới hoặc nặng thêm, đau ngực cần phẫu thuật, nhồi máu cơ tim

		và thiếu máu cơ tim)
Rối loạn về mạch máu	Rất phổ biến	Nóng bừng mặt
	Phổ biến	Tăng huyết áp
	Không phổ biến	Viêm tĩnh mạch huyết khối (gồm viêm tĩnh mạch huyết khối nông và sâu)
	Hiếm:	Thuyên tắc phổi, huyết khối động mạch, nhồi máu não.
Rối loạn về hô hấp, lồng ngực và trung thất	Không phổ biến:	Khó thở, ho
Rối loạn về dạ dày - ruột	Phổ biến:	Buồn nôn, nôn, khó tiêu ¹ , táo bón, tiêu chảy, đau bụng
	Không phổ biến:	Viêm miệng, khô miệng ¹
Rối loạn về gan mật	Không phổ biến:	Tăng enzym gan, tăng bilirumin máu, vàng da
	Chưa biết:	Viêm gan
Rối loạn da và mô dưới da	Rất phổ biến:	Tăng tiết mồ hôi
	Phổ biến:	Rụng tóc, ban (gồm mẩn đỏ, dát sần, mẩn dạng vẩy nến và ban mụn nước) và khô da
	Không phổ biến:	Ngứa, nổi mề đay
	Chưa biết:	Phù mạch, hoại tử thượng bì nhiễm độc, hồng ban đa dạng.
Rối loạn cơ xương và mô liên kết	Rất phổ biến:	Đau khớp
	Phổ biến:	Đau cơ, đau xương ¹ , loãng xương, gãy xương, đau khớp.
	Chưa biết:	Ngón tay cò súng
Rối loạn thận và tiết niệu	Không phổ biến:	Đa niệu
Rối loạn về hệ sinh sản và tuyến vú	Phổ biến:	Xuất huyết âm đạo
	Không phổ biến:	Tiết dịch âm đạo, khô âm hộ - âm đạo, đau vú
Rối loạn toàn thân và các tình trạng tại vị trí sử dụng	Rất phổ biến:	Mệt mỏi (bao gồm suy nhược, khó chịu)
	Phổ biến:	Phù ngoại biên, đau ngực
	Không phổ biến:	Phù nói chung, sốt, khô niêm mạc, khát
Điều tra nghiên cứu	Phổ biến:	Tăng cân
	Không phổ biến:	Giảm cân

¹ Tác dụng không mong muốn được báo cáo chỉ ở bệnh nhân di căn

Một số tác dụng không mong muốn đã được báo cáo với các tần suất khác nhau đáng chú ý trong các trường hợp điều trị hỗ trợ. Các bảng sau cung cấp thông tin về sự khác biệt đáng kể trong đơn trị liệu letrozole so với tamoxifen và trong liệu pháp điều trị tuần tự letrozole-tamoxifen

Bảng 2. Đơn trị liệu hỗ trợ letrozol so với đơn trị tamoxifen – các khác biệt đáng kể về tác dụng không mong muốn

	Letrozole, N=2448	Tamoxifen, N=2447
--	-------------------	-------------------

	Trong thời gian điều trị (Trung vị 5 năm)	Bất kỳ thời điểm nào sau khi phân ngẫu nhiên (Trung vị 8 năm)	Trong thời gian điều trị (Trung vị 5 năm)	Bất kỳ thời điểm nào sau khi phân ngẫu nhiên (Trung vị 8 năm)
Gãy xương	10,2%	14,7%	7,2%	11,4%
Loãng xương	5,1%	5,1%	2,7%	2,7%
Biến cố thuyên tắc mạch	2,1%	3,2%	3,6%	4,6%
Nhồi máu cơ tim	1,0%	1,7%	0,5%	1,1%
Tăng sản/ Ung thư nội mạc tử cung	0,2%	0,4%	2,3%	2,9%

Ghi chú: Thời gian báo cáo bao gồm thời gian điều trị cộng thêm 30 ngày sau khi ngưng điều trị. “Bất kỳ thời điểm nào sau khi phân ngẫu nhiên” bao gồm thời gian theo dõi sau khi hoàn thành hoặc ngưng điều trị nghiên cứu
 Sự khác biệt dựa trên tỷ lệ rủi ro và khoảng tin cậy 95%.

Bảng 3. So sánh điều trị tuần tự so với đơn trị bằng letrozole – Các khác biệt đáng kể về tác dụng không mong muốn

	Đơn trị bằng letrozole (5 năm) N=1535	Letrozole (2 năm) → tamoxifen (3 năm) N=1527	Tamoxifen (2 năm) → letrozole (3 năm) N=1541
Gãy xương	10,0%	7,7%*	9,7%
Rối loạn tăng sinh nội mạc	0,7%	3,4%**	1,7%**
Tăng cholesterol máu	52,5%	44,2%*	40,8%*
Nóng bừng	37,6%	41,7%**	43,9%**
Xuất huyết âm đạo	6,3%	9,6%**	12,7%**

* Ít hơn đáng kể so với đơn trị letrozole
 ** Nhiều hơn đáng kể so với đơn trị letrozole
 Ghi chú: Giai đoạn báo cáo là trong thời gian điều trị hoặc trong vòng 30 ngày sau khi ngừng điều trị.

Mô tả các tác dụng không mong muốn chọn lọc

Tác dụng không mong muốn trên hệ tim mạch

Trong điều trị hỗ trợ, ngoài dữ liệu được trình bày trong Bảng 2, người ta báo cáo các tác dụng không mong muốn tương ứng với letrozole và tamoxifen như sau, (thời gian điều trị trung vị 5 năm): đau thắt ngực cần phẫu thuật (1,0% so với 1,0%); suy tim (1,1% so với 0,6%); tăng huyết áp (5,6% so với 5,7%); tai biến mạch máu não/cơn thiếu máu thoáng qua (2,1% so với 1,9%).

Trong điều trị hỗ trợ kéo dài với letrozole (thời gian điều trị trung vị 5 năm) và giả dược (thời gian điều trị trung vị 3 năm), các tác dụng không mong muốn được báo cáo lần lượt như sau: đau thắt ngực cần phẫu thuật (0,8% so với 0,6%); đau thắt ngực mới hoặc nặng hơn (1,4% so với 1,0%); nhồi máu cơ tim (1,0% so với 0,7%); biến cố thuyên tắc mạch* (0,9% so với 0,3%); đột quỵ/cơn thiếu máu thoáng qua* (1,5% so với 0,8%).

Các biến cố được đánh dấu * là khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm điều trị.

Tác dụng không mong muốn trên hệ xương

Đối với dữ liệu an toàn trên hệ xương trong điều trị hỗ trợ, xem bảng 2.

Trong điều trị hỗ trợ kéo dài, số bệnh nhân điều trị với letrozole bị gãy xương hoặc loãng xương (gãy xương 10,4% và loãng xương 12,2%) nhiều hơn đáng kể so với số bệnh nhân trong nhóm giả dược (lần lượt là 5,8% và 6,4%). Thời gian điều trị trung vị là 5 năm đối với letrozole, so với 3 năm cho giả dược.

11. QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Đã ghi nhận một số rất ít trường hợp bị quá liều letrozole.

Chưa rõ biện pháp điều trị đặc hiệu cho trường hợp quá liều; biện pháp xử lý là điều trị triệu chứng và điều trị nâng đỡ.

12. ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC

Nhóm điều trị: Thuốc ức chế enzym. Chất ức chế enzym aromatase không có cấu trúc steroid (thuốc ức chế sinh tổng hợp estrogen); chất chống ung thư

Mã ATC: L02BG04

Các tác dụng dược lực học

Việc loại bỏ các tác dụng kích thích gián tiếp của oestrogen là điều kiện đầu tiên phải giải quyết trong các trường hợp mà sự phát triển của các mô khối u phụ thuộc vào sự có mặt của các oestrogen và sử dụng các liệu pháp nội tiết. Ở phụ nữ mãn kinh các estrogen chủ yếu được tạo ra nhờ hoạt động của aromatase, enzyme chuyển các androgen thành oestrone và estradiol. Do đó, việc ức chế sinh tổng hợp oestrogen trong các mô ngoại vi và bản thân mô ung thư vú có thể được thực hiện bằng cách ức chế enzym aromatase.

Letrozole là chất ức chế aromatase không có cấu trúc steroid. Nó ức chế enzym aromatase bằng cách gắn cạnh tranh với phần haem của cytochrome P450 của aromatase, dẫn đến giảm sinh tổng hợp oestrogen trong tất cả các mô.

Ở phụ nữ sau mãn kinh khỏe mạnh, các liều đơn 0,1 mg, 0,5 mg và 2,5 mg letrozole ức chế oestrone huyết thanh từ 75-78% và ức chế oestradiol 78% so với mức ban đầu. Sự ức chế tối đa đạt được từ 48-78 giờ.

Ở bệnh nhân sau mãn kinh bị ung thư vú tiến triển, liều dùng 0,1 - 5 mg/ngày ức chế nồng độ oestradiol, oestrone và oestrone sulphate trong huyết tương từ 75-95% so với mức ban đầu ở tất cả bệnh nhân được điều trị. Với liều 0,5 mg và cao hơn, các nồng độ oestrone và oestrone sulphate ở thấp hơn giới hạn có thể phát hiện được trong các thử nghiệm, cho thấy là sự ức chế estrogen đạt được cao hơn khi dùng những liều này. Sự ức chế estrogen được duy trì trong suốt thời gian điều trị ở tất cả các bệnh nhân.

Letrozole có tính đặc hiệu cao trong việc ức chế hoạt động của aromatase. Chưa ghi nhận sự giảm sinh steroid của tuyến thượng thận. Chưa thấy những thay đổi có liên quan đến lâm sàng về các nồng độ của cortisol, aldosterone, 11-deoxycortisol, 17-hydroxy-progesterone và ACTH trong huyết tương, hoặc hoạt tính của renin trong huyết tương trong số những bệnh nhân sau mãn kinh được điều trị với liều letrozole 0,1 - 5 mg/ngày. Thử nghiệm kích thích ACTH được thực hiện sau 6-12 tuần điều trị với liều 0,1 mg, 0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg, 2,5 mg và 5 mg không cho thấy sự suy giảm nào về sản xuất aldosterone hoặc cortisol. Vì vậy, không cần bổ sung glucocorticoid và corticoid khoáng.

Không có thay đổi nào được ghi nhận về nồng độ androgen trong huyết tương (androstenedione và testosterone) ở những phụ nữ sau mãn kinh khỏe mạnh sau khi dùng các liều đơn 0,1 mg, 0,5 mg và 2,5 mg letrozole hoặc thay đổi về nồng độ androstenedione trong huyết tương ở những bệnh nhân sau mãn kinh được điều trị liều 0,1 - 5 mg/ngày, cho thấy là sự ức chế sinh tổng hợp estrogen không dẫn đến tích lũy các tiền chất của androgen. Các nồng độ LH và FSH trong huyết tương không bị ảnh hưởng bởi letrozole ở bệnh nhân, chức năng tuyến giáp cũng không bị ảnh hưởng khi được đánh giá bằng thử nghiệm dùng TSH, T4 và T3.

Ung thư vú ở nam giới

Sử dụng letrozole ở nam giới bị ung thư vú chưa được nghiên cứu.

13. ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu

Letrozole được hấp thu nhanh chóng và hoàn toàn từ đường tiêu hóa (sinh khả dụng tuyệt đối trung bình: 99,9%). Thức ăn làm giảm nhẹ tốc độ hấp thu (thời gian đạt được nồng độ cao nhất trong huyết tương (T_{max} trung bình: 1 giờ lúc đói so với 2 giờ sau khi ăn; và nồng độ cao nhất trong huyết tương trung bình: $129 \pm 20,3$ nmol/L lúc đói so với $98,7 \pm 18,6$ nmol/L sau khi ăn), nhưng mức độ hấp thu (diện tích dưới đường cong nồng độ - AUC) không bị thay đổi. Tác dụng thứ yếu về tốc độ hấp thu không được xem là có ý nghĩa lâm sàng, vì vậy letrozole có thể dùng mà không cần quan tâm đến thời gian các bữa ăn.

Phân bố

Letrozole gắn với protein huyết tương khoảng 60%, chủ yếu là với albumin (55%). Nồng độ letrozole trong hồng cầu khoảng 80% so với nồng độ trong huyết tương. Sau khi dùng 2,5 mg letrozole có gắn phóng xạ ^{14}C , khoảng 82% phóng xạ trong huyết tương là dạng hợp chất không đổi. Vì vậy phơi nhiễm toàn thân đối với các chất chuyển hóa là thấp. Letrozole được phân bố nhanh và mạnh vào các mô. Thể tích phân bố biểu kiến ở trạng thái ổn định khoảng $1,87 \pm 0,47$ L/kg.

Chuyển hóa

Độ thanh thải về chuyển hóa đối với chất chuyển hóa carbinol không có hoạt tính dược lý là đường đào thải chính của letrozole ($CL_m = 2,1$ L/giờ) nhưng tương đối chậm khi so với lưu lượng máu qua gan (khoảng 90 L/giờ). Các isoenzyme 3A4 và 2A6 cytochrome P450 được biết là có khả năng biến đổi letrozole thành chất chuyển hóa này. Sự hình thành các chất chuyển hóa nhỏ không nhận dạng được và sự bài tiết trực tiếp qua thận và phân chỉ đóng vai trò nhỏ trong toàn bộ sự đào thải letrozole. Trong vòng 2 tuần sau khi dùng 2,5 mg letrozole có gắn phóng xạ ^{14}C cho những phụ nữ tình nguyện sau mãn kinh khỏe mạnh, $88,2 \pm 7,6\%$ phóng xạ được phát hiện trong nước tiểu và $3,8 \pm 0,9\%$ trong phân. Ít nhất 75% phóng xạ được phát hiện trong nước tiểu đến 216 giờ ($84,7 \pm 7,8\%$ liều dùng) được cho là do glucuronide của chất chuyển hóa carbinol, khoảng 9% là do hai chất chuyển hóa không nhận dạng được và 6% do letrozole dạng không đổi.

Thải trừ

Thời gian bán thải biểu kiến cuối trong huyết tương khoảng 2 - 4 ngày. Sau khi dùng 2,5 mg/ngày, nồng độ ở trạng thái ổn định đạt được trong vòng 2-6 tuần. Nồng độ trong huyết tương ở trạng thái ổn định cao hơn khoảng 7 lần so với nồng độ đo được sau khi dùng 1 liều đơn 2,5 mg, trong khi nồng độ này cao hơn 1,5 - 2 lần so với các trị số ở trạng thái ổn định được dự đoán từ các nồng độ đo được sau khi dùng 1 liều đơn, cho thấy sự không tuyến tính nhẹ về dược động học của letrozole khi dùng liều 2,5 mg/ngày. Vì các nồng độ ở trạng thái ổn định được duy trì theo thời gian, có thể kết luận là không xảy ra sự tích lũy letrozole liên tục.

Tính chất tuyến tính / không tuyến tính

Dược động học của letrozole tỷ lệ với liều uống khi dùng liều đơn lên đến 10 mg (khoảng liều: 0,01 đến 30 mg) và sau liều hàng ngày lên đến 1,0 mg (khoảng liều: 0,1 đến 5 mg). Sau một liều uống duy nhất 30 mg, giá trị AUC tăng một chút trên mức tỷ lệ. Tỷ lệ quá mức có thể là kết quả của sự bão hòa các quá trình đào thải chuyển hóa. Mức độ ổn định đạt được sau 1 đến 2 tháng ở tất cả các chế độ liều lượng được thử nghiệm (0,1-5,0 mg mỗi ngày).

Nhóm đặc biệt

Người cao tuổi

Tuổi tác không ảnh hưởng đến dược động học của letrozole.

Suy thận

Trong một nghiên cứu liên quan đến 19 tình nguyện viên bị kém chức năng thận khác nhau (độ thanh thải creatinin 24 giờ là 9-116 ml/phút), sau khi dùng một liều duy nhất 2,5mg thuốc, không

thấy có ảnh hưởng gì tới dược động học của letrozole.

Suy gan

Trong một nghiên cứu tương tự bao gồm những người có các mức độ chức năng gan thay đổi, trị số diện tích dưới đường cong nồng độ (AUC) trung bình của những người tình nguyện có mức suy gan trung bình (chỉ số Child-Pugh loại B) cao hơn 37% so với người bình thường, nhưng vẫn còn trong mức đã gặp ở người không bị suy gan. Trong một nghiên cứu so sánh dược động học của letrozole sau khi uống liều đơn trên 8 người bị xơ gan và suy gan nặng (chỉ số Child-Pugh loại C) với những người tình nguyện khỏe mạnh (n=8), AUC tăng 95% và $T_{1/2}$ tăng 187%.

Vì vậy, nên dùng letrozole một cách thận trọng cho bệnh nhân suy gan nặng và sau khi cân nhắc nguy cơ / lợi ích ở từng bệnh nhân.

14. QUY CÁCH ĐÓNG GÓI:

Hộp 10 vỉ x 10 viên

15. ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN, HẠN DÙNG, TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG CỦA THUỐC

Bảo quản: Bảo quản ở nhiệt độ không quá 30°C

Hạn dùng: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

Tiêu chuẩn: USP.

16. TÊN, ĐỊA CHỈ CƠ SỞ SẢN XUẤT THUỐC

ZYDUS LIFESCIENCES LIMITED

Survey No. 417, 419 & 420, Sarkhej - Bavla National Highway No. 8 A, Village - Moraiya, Taluka - Sanand, Dist. - Ahmedabad - 382 210, Gujarat State, Ấn Độ