

ИНСТРУКЦИЯ
по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Летрозол

Регистрационный номер: ЛП-004049 от 27.12.2016

Торговое название препарата: Летрозол

Международное непатентованное название: Летрозол

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав на 1 таблетку:

действующее вещество: летрозол 2,50 мг;

вспомогательные вещества (ядро): лактозы моногидрат 20,0 мг; целлюлоза микрокристаллическая 61,45 мг; карбоксиметилкрахмал натрия 4,0 мг; кремния диоксид коллоидный 0,5 мг; магния стеарат 1,5 мг;

вспомогательные вещества (оболочка): гипромеллоза 0,68 мг; макрогол 0,34 мг; тальк 0,34 мг; титана диоксид 0,34 мг; краситель железа оксид желтый 0,30 мг.

Описание: круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, от светло-желтого до темно-желтого цвета. Ядро таблетки на поперечном разрезе белого или почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевое средство - эстрогенов синтеза ингибитор.

Код АТХ: L02BG04

Фармакологические свойства

Фармакодинамика. Летрозол оказывает антиэстрогенное действие, селективно ингибирует ароматазу (фермент синтеза эстрогенов) путем высокоспецифичного конкурентного связывания с субъединицей этого фермента - гемом цитохрома P450. Блокирует синтез эстрогенов как в периферической, так и в опухолевой тканях.

У женщин в постменопаузном периоде эстрогены образуются преимущественно при участии фермента ароматазы, который превращает синтезирующиеся в надпочечниках андрогены (в первую очередь, андростендион и тестостерон) в эстрон и эстрадиол. Ежедневный прием летрозола в суточной дозе 0,1-5 мг приводит к снижению концентрации эстрадиола, эстрона и эстрона сульфата в плазме крови на 75-95 % от исходного содержания. Супрессия синтеза эстрогенов поддерживается на протяжении всего периода лечения.

При применении летрозола в диапазоне доз от 0,1 до 5 мг нарушения синтеза стероидных гормонов в надпочечниках не наблюдается, тест с адренокортикостероидным гормоном не выявляет нарушений синтеза альдостерона или кортизола. Дополнительного применения глюкокортикостероидов и минералокортикостероидов не требуется.

Блокада биосинтеза эстрогенов не приводит к накоплению андрогенов, являющихся предшественниками эстрогенов. На фоне приема летрозола изменений концентраций лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов в плазме крови, изменений функции щитовидной железы, изменений липидного профиля, повышения частоты инфарктов миокарда и инсультов отмечено не было.

На фоне лечения летрозолом слабо повышается частота остеопороза. Однако, частота переломов костей у пациенток, получающих летрозол, не отличается от таковой у здоровых людей того же возраста (6,9% по сравнению с 5,5% плацебо).

Адьювантная терапия летрозолом ранних стадий рака молочной железы снижает риск рецидивов, увеличивает выживаемость без признаков заболевания в течение 5 лет, снижает риск развития вторичных опухолей.

Продленная адьювантная терапия летрозолом снижает риск рецидивов на 42 %. Продленная адьювантная терапия летрозолом после окончания 5 лет терапии тамоксифеном приводила к достоверному снижению риска прогрессирования и развития рака коллатеральной молочной железы по сравнению с плацебо. Достоверное преимущество по выживаемости без признаков заболевания в группе летрозола отмечалось вне зависимости от вовлеченности лимфатических узлов. Лечение летрозолом снижает смертность пациенток с вовлечением лимфатических узлов на 40 %.

Фармакокинетика. Летрозол быстро и полностью всасывается из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), средняя биодоступность составляет примерно 99,9 %. Прием пищи незначительно снижает скорость абсорбции. Среднее значение времени достижения максимальной концентрации летрозола в крови ($T_{C_{max}}$) составляет приблизительно 1 час при приеме летрозола натощак и 2 часа – при приеме с пищей; среднее значение максимальной концентрации (C_{max}) составляет примерно $129 \pm 20,3$ нмоль/л при приеме натощак и около $98,7 \pm 18,6$ нмоль/л – при приеме с пищей, однако степень всасывания летрозола (при оценке по площади под кривой «концентрация-время» (AUC)) не изменяется.

Небольшие изменения в скорости всасывания расцениваются как не имеющие клинического значения, поэтому летрозол можно принимать независимо от приема пищи. Связь летрозола с белками плазмы крови составляет приблизительно 60 % (преимущественно с альбумином – 55 %). Концентрация летрозола в эритроцитах составляет около 80 % от таковой в плазме крови. Кажущийся объем распределения в равновесном состоянии составляет примерно $1,87 \pm 0,47$ л/кг. Равновесная концентрация достигается в течение 2-6 недель ежедневного приема суточной дозы 2,5 мг. Фармакокинетика нелинейна. Кумуляции при длительном применении не отмечено.

Летрозол в значительной степени подвергается метаболизму под действием изоферментов CYP3A4 и CYP2A6 цитохрома P450 с образованием фармакологически неактивного карбинолового соединения.

Выводится преимущественно почками в виде метаболитов, в меньшей степени – через кишечник. Конечный период полувыведения ($T_{1/2}$) составляет приблизительно 48 ч. Фармакокинетические параметры летрозола не зависят от возраста пациента. При почечной недостаточности фармакокинетические параметры не изменяются. При средней степени нарушения функции печени (класс В по шкале Чайлд-Пью) средние величины AUC хотя и выше на 37 %, но остаются в пределах того диапазона значений, которые отмечаются у лиц без нарушений функции печени. У больных с циррозом печени и тяжелыми нарушениями ее функции (класс С по шкале Чайлд-Пью) AUC увеличивается на 95 % и $T_{1/2}$ на 187 %. Однако, учитывая хорошую переносимость высоких доз препарата (5-10 мг/сут), в этих случаях необходимости изменять дозу летрозола нет.

Показания к применению

- Ранние стадии инвазивного рака молочной железы, клетки которого имеют рецепторы к гормонам, у женщин в постменопаузе, в качестве адъювантной терапии.
- Ранние стадии инвазивного рака молочной железы у женщин в постменопаузе после завершения стандартной адъювантной терапии тамоксифеном в течение 5 лет в качестве продленной адъювантной терапии.
- Распространенные гормонозависимые формы рака молочной железы у женщин в постменопаузе (терапия первой линии).
- Распространенный рак молочной железы при развитии рецидива или прогрессирования заболевания у женщин в постменопаузе (естественной или вызванной искусственно), получавших предшествующую терапию антиэстрогенами.
- Гормонозависимый HER-2 негативный рак молочной железы у женщин в постменопаузе в качестве неоадъювантной терапии при противопоказаниях к химиотерапии и отсутствии необходимости в экстренном хирургическом вмешательстве.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к летрозолу или любому другому компоненту препарата;
- Эндокринный статус, характерный для репродуктивного периода;
- Беременность, период кормления грудью;
- Детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность для детей не установлена).

С осторожностью

Тяжелая печеночная недостаточность (класс С по шкале Чайлд-Пью), тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина < 10 мл/мин), редкие наследственные заболевания, такие как непереносимость галактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция, одновременное применение с мощными ингибиторами изоферментов CYP3A4 и CYP2A6.

Одновременное применение с лекарственными препаратами с узким терапевтическим индексом, выведение которых зависит преимущественно от изофермента CYP2C19.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Применение Летрозола при беременности и в период грудного вскармливания противопоказано. Летрозол не следует применять у беременных женщин за исключением тех случаев, когда ожидаемая польза для матери явно превышает возможный риск для плода. Летрозол не следует применять у женщин, кормящих грудью, за исключением тех случаев, когда ожидаемая польза явно превышает риск. Женщины репродуктивного возраста во время лечения должны постоянно пользоваться эффективными методами контрацепции.

Способ применения и дозы

Внутрь, независимо от приема пищи.

Взрослые: рекомендуемая доза препарата Летрозол составляет 2,5 мг один раз в сутки, ежедневно, длительно.

В качестве продленной адъювантной терапии лечение должно продолжаться в течение 5 лет (не дольше 5 лет).

При появлении признаков прогрессирования заболевания прием препарата Летрозол следует прекратить.

В неоадъювантном (предоперационном периоде) режиме лечение препаратом должно продолжаться в течение 4-8 месяцев для достижения оптимального сокращения размеров опухоли. При недостижении адекватного ответа опухоли на лечение прием препарата должен быть прекращен, необходимо решать вопрос о хирургическом или других видах лечения.

Пациентки с нарушением функции печени

При легких и средней степени нарушениях функции печени (класс А и В по шкале Чайлд-Пью) коррекции дозы препарата не требуется. Данных о применении препарата у пациенток с тяжелыми нарушениями функции печени (класс С по шкале Чайлд-Пью) недостаточно, в связи с чем, применение препарата у таких пациенток должно осуществляться при постоянном контроле врача.

Пациентки с нарушением функции почек

При нарушениях функции почек (клиренс креатинина ≥ 10 мл/мин) коррекции дозы препарата не требуется. Данных о применении препарата у пациенток с клиренсом креатинина < 10 мл/мин недостаточно.

Пациентки в возрасте ≥ 65 лет

У пациенток пожилого возраста коррекция дозы препарата не требуется.

В случае пропуска дозы ее необходимо принять как можно скорее, однако избегая дублирования (если время принятия следующей дозы практически наступило). Превышение суточной дозы >2,5 мг грозит усилением системных эффектов препарата.

Побочное действие

Как правило, побочные реакции были слабо или умеренно выраженные и в основном связаны с подавлением синтеза эстрогенов. Частота возникновения побочных реакций оценивается следующим образом: возникающие «очень часто» - > 10%, «часто» - > 1 - < 10%, «нечасто» - > 0.1% - < 1%, «редко» - > 0.01 - < 0.1%, «очень редко» - < 0.01%, включая отдельные сообщения.

Инфекционные и паразитарные заболевания: нечасто - инфекции мочевыводящих путей.

Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы): нечасто - боль в области опухоли.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: нечасто - лейкопения.

Нарушения со стороны иммунной системы: частота неизвестна - анафилактические реакции.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания: очень часто - гиперхолестеринемия; часто - анорексия, повышение аппетита.

Нарушения психики: часто - депрессия; нечасто - тревожность (включая нервозность), раздражительность.

Нарушения со стороны нервной системы: часто - головная боль, головокружение; нечасто - сонливость, бессонница, ухудшение памяти, нарушение чувствительности (включая парестезию, гипестезию), нарушения вкусового восприятия, эпизоды нарушения мозгового кровообращения, синдром запястного канала.

Нарушения со стороны органа зрения: нечасто - катаракта, раздражение глаз, «затуманивание» зрения.

Нарушения со стороны сердца: нечасто - ощущение сердцебиения*, тахикардия, ишемическая болезнь сердца (включая впервые выявленную или ухудшение течения имеющейся стенокардии, стенокардию, требующую хирургического вмешательства, инфаркт миокарда, ишемия миокарда).

Нарушения со стороны сосудов: очень часто - приступообразные ощущения жара («приливы»); часто - повышение артериального давления (АД); нечасто - тромбоз (включая тромбоз поверхностных и глубоких вен); редко - эмболия легочной артерии, тромбоз артерий, инсульт.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: нечасто - диспноэ, кашель.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: часто - тошнота*, рвота, диспепсия, запор, диарея, боли в животе; нечасто - стоматит, сухость во рту.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: нечасто - повышение активности «печеночных» ферментов; очень редко - гепатит.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: очень часто - повышенная потливость; часто - алопеция, сухость кожи, сыпь (включая эритематозную, макуло-папулезную, псориазиформную и везикулезную); нечасто - кожный зуд, крапивница; частота неизвестна - ангионевротический отек, синдром Лайелла (токсический эпидермальный некролиз), Синдром Стивенса-Джонсона (злокачественная полиморфная эксудативная эритема).

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: очень часто - артралгия; часто - миалгия, боль в костях*, остеопороз, переломы костей; нечасто - артрит; частота неизвестна - синдром щелкающего пальца.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: нечасто - учащенное мочеиспускание.

Нарушения со стороны половых органов и молочных желез: часто - вагинальное кровотечение; нечасто - выделения из влагалища, сухость влагалища, боль в молочных железах.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: очень часто - повышенная утомляемость (включая астению и ощущение дискомфорта); часто - периферические отеки; нечасто генерализованный отек, сухость слизистых оболочек, жажда, лихорадка.

Лабораторные и инструментальные данные: часто - увеличение массы тела; нечасто - снижение массы тела.

*- побочные реакции, выявленные в метастатическом периоде.

Отдельные побочные реакции

Побочные реакции со стороны сердца

При адъювантной терапии Летрозолом в течение 5 лет в сравнении с терапией плацебо в течение 3 лет отмечались следующие побочные реакции: стенокардия, требующая хирургического вмешательства встречалась - в 0.8% случаев и в 0.6% случаев, соответственно; ишемическая болезнь сердца (включая впервые выявленную или ухудшение течения имеющейся стенокардии) - в 1.4% и в 1.0% случаев, соответственно; инфаркт миокарда - в 1.0% и в 0.7% случаев, соответственно; тромбоз/эмболические явления - в 0.9% и в 0.3% случаев, соответственно; инсульт/транзиторная ишемическая атака - в 1.5% и в 0.8% случаев, соответственно.

Побочные реакции со стороны костномышечной системы и соединительной ткани

При адъювантной терапии Летрозолом в течение 5 лет в сравнении с терапией плацебо в течение 3 лет отмечались следующие побочные реакции: переломы костей - в 10.4% и в 5.8% случаев, соответственно; остеопороз - в 12.2% и в 6.4% случаев, соответственно.

Если любые из указанных в инструкции побочных эффектов усугубляются, или Вы заметили любые другие побочные эффекты, не указанные в инструкции, сообщите об этом врачу.

Передозировка

Симптомы:

Имеются отдельные сообщения о случаях передозировки летрозолола.

Лечение:

Какие-либо специфические методы лечения передозировки не известны. Показана симптоматическая и поддерживающая терапия. Летрозолол выводится из плазмы посредством гемодиализа.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Летрозолол метаболизируется преимущественно в печени с участием изоферментов CYP3A4 и CYP2A6 цитохрома P450. На системную элиминацию летрозолола могут оказывать влияние лекарственные препараты, воздействующие на данные изоферменты.

Метаболизм летрозолола демонстрирует низкое сродство с изоферментом CYP3A4, так как данный изофермент в обычных клинических ситуациях в концентрациях, в 150 раз превышающих равновесные значения летрозолола в плазме крови, не обладает способностью подавлять метаболизм летрозолола.

Лекарственные препараты, приводящие к повышению концентрации летрозолола в сыворотке крови

Ингибиторы изоферментов CYP3A4 и CYP2A6 способны снижать метаболизм летрозолола, тем самым повышая его концентрацию в сыворотке крови. Одновременное применение мощных ингибиторов данных изоферментов (для изофермента CYP3A4 таковыми являются, например, кетоконазол, итраконазол, вориконазол, ритонавир, кларитромицин и телитромицин; для изофермента CYP2A6 - метоксален) может привести к увеличению экспозиции летрозолола. Необходимо соблюдать осторожность при одновременном применении летрозолола и мощных ингибиторов изоферментов CYP3A4 и CYP2A6.

Лекарственные препараты, приводящие к снижению концентрации летрозолола в сыворотке крови

Индукторы изофермента CYP3A4 и CYP2A6 способны повышать метаболизм летрозолола, тем самым снижая его концентрацию в сыворотке крови. Одновременное применение индукторов данных изоферментов (для изофермента CYP3A4 таковыми являются, например, фенитоин, рифампицин, карбамазепин, фенобарбитал, Зверобой продырявленный) может привести к снижению экспозиции летрозолола; для изофермента CYP2A6 - индукторы не известны.

Одновременное применение препарата Летрозолол (в дозе 2,5 мг) и тамоксифена в дозе 20 мг/сут приводит к снижению концентрации летрозолола в сыворотке крови в среднем на 38%. Клинических данных о влиянии на эффективность и безопасность применения препарата Летрозолол после назначения тамоксифена нет.

Лекарственные препараты, чья концентрация в сыворотке крови зависит от применения летрозолола

In vitro летрозолол ингибирует изофермент CYP2A6 цитохрома P450 и незначительно изофермент CYP2C19, клиническое значение данного явления не установлено. Необходимо соблюдать осторожность при одновременном применении летрозолола и лекарственных препаратов с узким терапевтическим индексом, выведение которых зависит преимущественно от изофермента CYP2C19 (например, фенитоин, клопидогрель). Лекарственных препаратов с узким терапевтическим индексом для изофермента CYP2A6 в настоящее время неизвестно.

При одновременном применении летрозолола с циметидином (известным неспецифическим ингибитором изоферментов CYP2C19 и CYP3A4) и варфарином (чувствительным субстратом изофермента CYP2C9 с узким терапевтическим индексом, который часто назначается в качестве сопутствующей терапии пациенткам, принимающим препарат Летрозолол) клинически значимых взаимодействий не наблюдается.

Особые указания

Пациентки с тяжелыми нарушениями функции печени должны находиться под постоянным наблюдением.

Нет данных о применении препарата Летрозолол у пациенток с клиренсом креатинина менее 10 мл/мин. Перед началом применения препарата Летрозолол у таких пациенток, следует тщательно оценить соотношение между потенциальным риском и ожидаемым эффектом лечения.

Так как препарат Летрозолол применяется только у пациенток в постменопаузе, в случае невыявленного статуса гормональной регуляции репродуктивной системы рекомендовано определить концентрацию лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликул-стимулирующего гормона (ФСГ) и/или эстрадиола до начала лечения.

Повышение уровня ФСГ в сыворотке крови приводит к стимуляции роста фолликулов и может вызвать овуляцию, в связи с чем во время терапии препаратом Летрозолол, существует потенциальная возможность наступления беременности у женщин в перименопаузальном и раннем постменопаузальном периоде. В таких случаях следует использовать надежные методы контрацепции до установления стабильного постменопаузального гормонального уровня у данной категории пациенток.

Существуют данные о развитии остеопороза и/или возникновении переломов костей во время применения препарата Летрозолол (см. «Побочные реакции со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани»), в связи с чем рекомендуется тщательный контроль состояния костной ткани в течение всего периода применения препарата. Рекомендуется избегать одновременного применения препарата Летрозолол с тамоксифеном, другими антиэстрогенными и эстрогенсодержащими препаратами, поскольку перечисленные средства могут ослаблять фармакологическое действие летрозолола (см. «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Механизм данного взаимодействия не изучен. Препарат не показан для терапии рака молочной железы, не содержащего рецепторов к стероидным гормонам (эстрогену или прогестерону).

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

Некоторые побочные эффекты препарата, такие как общая слабость, сонливость и головокружение, могут влиять на способность выполнения потенциально опасных видов деятельности, требующих повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций. В этой связи следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и при работе с механизмами. При появлении описанных нежелательных явлений следует воздержаться от выполнения указанных видов деятельности.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 2,5 мг.

Первичная упаковка

По 10 таблеток, покрытых пленочной оболочкой, в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 10, 14, 28, 30, 60 или 100 таблеток, покрытых пленочной оболочкой, в банку из полиэтилена низкого давления с крышкой натягиваемой с контролем первого вскрытия. Свободное пространство в банке заполняют ватой медицинской. На банку наклеивают этикетку из бумаги этикеточной или писчей или из полимерных материалов, самоклеящуюся.

Вторичная упаковка

По 1, 3, 6 или 10 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона для потребительской тары.

По 50, 100, 150, 200, 300, 500 или 1000 банок вместе с равным количеством инструкций по применению помещают в групповую упаковку - короб из гофрированного картона (для стационаров).

Условия хранения

При температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года. Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска из аптек

Отпускают по рецепту.

Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение:

АО «Фармасинтез-Норд», Россия

194356, г. Санкт-Петербург, дорога в Каменку, д. 74, пом. 1-Н.

Производитель:

АО «Фармасинтез-Норд», Россия.

Юридический адрес: 194356, г. Санкт-Петербург, дорога в Каменку, д. 74, пом. 1-Н.

Тел.: +7 (812) 240-45-15

Адрес производственной площадки:

г. Санкт-Петербург, дорога в Каменку, д. 74, лит. А.

Претензии потребителей направлять по адресу:

АО «Фармасинтез-Норд», Россия, г. Санкт-Петербург, дорога в Каменку, д. 74, лит. А.

Тел. 8-800-100-1550,

www.pharmasyntez.com