ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению препарата
Летрозол-Тева

Регистрационный номер:
Торговое название препарата: Летрозол-Тева
Международное непатентованное название: летрозол (letrozole).
Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Состав
1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:
активное вещество летрозол (в пересчете на 100 % вещество) 2,500 мг;
вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, крахмал кукурузный, гипромеллоза, целлюлоза микрокристаллическая, карбоксиметилкрахмал натрия, кремния диоксид коллоидный, магния стеарат, Опадрай желтый 03В82927 (гипромеллоза, титана диоксид Е171, краситель железа оксид желтый Е172, макрогол-400, тальк).

Описание
Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, желтого 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 Р450. 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 АКТГ не выявляет нарушений синтеза альдостерона или кортизола. Дополнительного назначения глюкокортикоидов и минералокортикоидов 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 (6,9% по сравнению с 5,5% на плацебо). Однако, частота переломов костей у пациенток, получающих летрозол, не отличается от таковой у здоровых людей того же возраста.
Адъювантная терапия летрозолом ранних стадий рака молочной железы снижает риск рецидивов, увеличивает выживаемость без признаков заболевания в течение 5 лет, снижает риск развития вторичных опухолей.

54778

Продленная адъювантная терапия летрозолом снижает риск рецидивов на 42%. 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 99,9%. Прием пищи незначительно снижает скорость абсорбции. Среднее значение времени достижения максимальной концентрации летрозола в крови (TC_{max}) составляет 1 час при приеме летрозола натощак и 2 часа - при приеме с пищей; среднее значение максимальной концентрации (C_{max}) составляет 129±20,3 нмоль/л при приеме натощак и 98,7±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 около 1,87±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 48 ч.

Фармакокинетические параметры летрозола не зависят от возраста пациента.

При почечной недостаточности фармакокинетические параметры не изменяются.

При умеренно выраженном нарушении функции печени (Child-Pugh B) 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 (Child-Pugh C) 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 рака молочной железы, клетки которого имеют рецепторы к гормонам, у женщин в постменопаузе, в качестве адъювантной терапии.
- Ранние стадии рака молочной железы у женщин в постменопаузе после завершения стандартной адъювантной терапии тамоксифеном в качестве продленной адъювантной терапии.
- Распространенные гормонозависимые формы рака молочной железы у женщин в постменопаузе (терапия первой линии).
- Распространенные формы рака молочной железы у женщин в постменопаузе (естественной или вызванной искусственно), получавших предшествующую терапию антиэстрогенами.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к летрозолу или любому другому компоненту препарата;
- Эндокринный статус, характерный для репродуктивного периода;
- Беременность, период кормления грудью;

5 4 7 7 3

- Детский возраст (эффективность и безопасность для детей не установлена);

С осторожностью
Нет данных о применении летрозола у пациенток с клиренсом креатинина менее 10 мл/мин. Перед назначением летрозола таким пациенткам следует тщательно взвесить соотношение между потенциальным риском и ожидаемым эффектом лечения.

Способ применения и дозы
Внутрь, независимо от приема пищи.
*Взрослые: р*екомендуемая доза препарата Летрозол-Тева 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-Тева следует прекратить.
У пациенток пожилого возраста коррекции дозы препарата Летрозол-Тева не требуется.
Пациентки с нарушением функции печени и/или почек: при нарушениях функции печени или почек (клиренс креатинина ≥10 мл/мин) коррекции дозы препарата не требуется. Тем не менее, при тяжелых нарушениях функции печени (по шкале Child-Pugh C) пациентки должны находиться под постоянным наблюдением.

Побочное действие
Как правило, побочные реакции были слабо или умеренно выражены и, в основном, связаны с подавлением синтеза эстрогенов.
Частота возникновения побочных реакций оценивается следующим образом: возникающие "очень часто" - >10%, "часто" - 1-10%, "иногда" - 0,1-1%, "редко" - 0,01-0,1%, "очень редко" - <0,01%, включая отдельные сообщения.
Со стороны системы пищеварения: часто – тошнота, рвота, диспепсия, запор, диарея; иногда - боли в животе, стоматит, сухость во рту, повышение активности «печеночных» ферментов.
Со стороны нервной системы: часто - головная боль, головокружение, депрессия; иногда – тревога, нервозность, раздражительность, сонливость, бессонница, ухудшение памяти, дизестезия, парестезия, гипестезия, нарушения вкусового восприятия, эпизоды нарушения мозгового кровообращения.
Со стороны органов кроветворения: иногда – лейкопения.
Со стороны сердечно-сосудистой системы: иногда – ощущение сердцебиения, тахикардия, тромбофлебит поверхностных и глубоких вен, повышение артериального давления (АД), ишемическая болезнь сердца (стенокардия, инфаркт миокарда, сердечная недостаточность), тромбоэмболия; редко - эмболия легочной артерии, тромбоз артерий, инсульт.
Со стороны дыхательной системы: иногда – одышка, кашель.
Со стороны кожи и кожных придатков: часто - алопеция, повышенная потливость, кожная сыпь (включая эритематозную, макулопапулезную, везикулярную сыпь, псориазоподобные высыпания); иногда - кожный зуд, сухость кожи, крапивница; очень редко – ангионевротический отек, анафилактические реакции.
Со стороны скелетно-мышечной системы: очень часто – артралгия; часто - миалгия, боли в костях, остеопороз, переломы костей, иногда – артрит.
Со стороны органов чувств: иногда - катаракта, раздражение глаз, «затуманивание» зрения, нарушение вкусовых ощущений.
Со стороны мочевыводящей системы: иногда - учащенное мочеиспускание, инфекции мочевыводящих путей.

Со стороны репродуктивной системы: иногда - вагинальные кровотечения, выделения из влагалища, сухость влагалища, боль в молочных железах.
Прочие: очень часто – приступообразные ощущения жара ("приливы"); часто – повышенная утомляемость, астения, недомогание, периферические отеки, увеличение массы тела, гиперхолестеринемия, анорексия, повышение аппетита; иногда – снижение массы тела, жажда, гипертермия (пирексия), сухость слизистых оболочек, генерализованные отеки, боли в опухолевых очагах.

Передозировка
Имеются отдельные сообщения о случаях передозировки летрозола. Какие-либо специфические методы лечения передозировки не известны. Показана симптоматическая и поддерживающая терапия. Летрозол выводится из плазмы посредством гемодиализа.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами
При одновременном назначении летрозола с циметидином и варфарином клинически значимых взаимодействий не наблюдается.
Клинического опыта по применению летрозола в комбинации с другими противоопухолевыми средствами в настоящее время не имеется.
Согласно результатам исследований *in vitro* летрозол подавляет активность изоферментов цитохрома P450 - CYP2A6 и CYP2C19 (последнего – умеренно). При решении вопроса о значении этих данных для клиники необходимо учитывать, что изофермент CYP2A6 не играет существенной роли в метаболизме лекарственных препаратов. В экспериментах *in vitro* было показано, что летрозол в концентрациях, в 100 раз превышающих равновесные значения в плазме, не обладает способностью существенно подавлять метаболизм диазепама (субстрата для CYP2C19). Таким образом, клинически значимые взаимодействия с изоферментом CYP2C19 маловероятны. Тем не менее, следует соблюдать осторожность при совместном применении летрозола и препаратов, метаболизирующихся преимущественно при участии вышеназванных изоферментов и имеющих узкий терапевтический индекс.

Особые указания
Пациентки с тяжелыми нарушениями функции печени должны находиться под постоянным наблюдением.
Во время терапии летрозолом, учитывая потенциальную возможность наступления беременности, женщинам в перименопаузальном и раннем постменопаузальном периоде следует использовать надежные способы контрацепции до установления стабильного постменопаузального гормонального уровня.
Некоторые побочные эффекты препарата, такие как общая слабость и головокружение, могут влиять на способность выполнения потенциально опасных видов деятельности, требующих концентрации внимания и быстрых реакций. В этой связи следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и механизмами.

Форма выпуска
Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 2,5 мг.
По 10 таблеток в блистеры из ПВХ/ПВДХ/алюминиевой фольги, 3 блистера с инструкцией по применению в картонной пачке.
По 14 таблеток в блистеры из ПВХ/ПВДХ/алюминиевой фольги, 2 блистера с инструкцией по применению в картонной пачке.

Условия хранения
Список Б.
Хранить в сухом месте при температуре не выше 25 °С.
Хранить в недоступном для детей месте.

5477 3

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

Условия отпуска из аптек
По рецепту.

Производство, упаковка и выпуск
Интас Фармасьютикалз Лтд.
Матода 382 210, Бавла Роуд, Тал. Сананд, Дист. Ахмедабад, Гуджарат, Индия.

Владелец РУ: Тева Фармасьютикалз Юроп Б.В.,
Компутервег 10, 3542 ДР Утрехт, Нидерланды.

Адрес для приема претензий: 119049, Москва, ул. Шаболовка, 10, стр.2.
тел.: (495) 644 22 34, факс: (495) 644 22 35/36.

Директор подразделения
по регистрации лекарственных средств И.В. Редзюк

РОСЗДРАВНАДЗОРА
ЭКСПЕРТНЫЙ ОТЧЕТ
ДЕЙСТВИТЕЛЕН ДЛЯ ДАННОЙ
ВЕРСИИ ДОКУМЕНТА
0 0 0 0 0 0 0 0 0 4