МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП 000827 - 030217
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного препарата

ЛЕТРОСАН (Letrosun)

Регистрационный номер:

Торговое название препарата: Летросан

Международное непатентованное название: летрозол (letrozole)

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

активное вещество: летрозол – 2,50 мг;

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 84,70 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 19,00 мг, крахмал кукурузный – 20,90 мг, повидон-К30 (поливинилпирролидон-К30) – 2,00 мг, кремния диоксид коллоидный – 1,50 мг, тальк – 2,80 мг, магния стеарат – 1,40 мг, карбоксиметилкрахмал натрия – 6,40 мг, краситель железа оксид желтый – 0,70 мг; *оболочка:* тальк – 0,12 мг, гипромеллоза-Е5 – 1,75 мг, макрогол-6000 – 0,35 мг, титана диоксид – 0,50 мг, краситель железа оксид желтый – 0,09 мг.

Описание

Круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, жёлтого 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 приём 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 приёма 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.

Продлённая адьювантная 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 %. Приём пищи незначительно снижает скорость абсорбции. Среднее значение времени достижения максимальной концентрации летрозола в крови (T_{Cmax}) составляет 1 час при приёме летрозола натощак и 2 часа – при приёме с пищей; среднее значение максимальной концентрации (C_{max}) составляет 129 ± 20,3 нмоль/л при приёме натощак и 98,7 ± 18,6 нмоль/л – при приёме 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 приёма 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 объём распределения в равновесном состоянии составляет около 1,87 ± 0,47 л/кг. Равновесная концентрация достигается в течение 2 – 6 недель ежедневного приёма суточной дозы 2,5 мг. Фармакокинетика не линейна. 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 часов.

Фармакокинетические параметры летрозола не зависят от возраста пациента.

При почечной недостаточности фармакокинетические параметры не изменяются.

При нарушении функции печени средней степени тяжести (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 тяжёлыми нарушениями её 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 качестве продлённой адъювантной терапии.
- Распространённые гормонозависимые формы рака молочной железы у женщин в постменопаузе (терапия первой линии).
- Распространённые формы рака молочной железы при развитии рецидива или прогрессировании 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 грудного вскармливания.
- Детский возраст (эффективность и безопасность для детей не установлена).

С осторожностью

Следует соблюдать осторожность при применении препарата у пациентов с тяжёлой печёночной недостаточностью (класс С по шкале Чайлд-Пью), тяжёлой почечной недостаточностью (клиренс креатинина менее 10 мл/мин.), дефицитом лактазы, непереносимостью лактозы, глюкозно-галактозной мальабсорбцией, а также при одновременном назначении с мощными ингибиторами изоферментов CYP3A4 и CYP2A6, с лекарственными препаратами с узким терапевтическим индексом.

Беременность и период грудного вскармливания

Применение при беременности и в период грудного вскармливания противопоказано, так как для этой группы пациенток отсутствуют данные клинических исследований.

По результатам доклинических исследований летрозол обладает эмбриотоксическим и фетотоксическим действием, поэтому в случае наступления беременности во время терапии препаратом пациентка должна быть предупреждена о потенциальной опасности продолжения лечения летрозолом для плода.

Способ применения и дозы

Внутрь, независимо от приёма пищи.

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

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

При появлении признаков прогрессирования заболевания приём препарата Летросан следует прекратить.

У пациенток пожилого возраста коррекции дозы препарата Летросан не требуется.

Пациентки с нарушением функции печени: при нарушениях функции печени лёгкой и средней степени тяжести коррекции дозы препарата не требуется (класс А или В по шкале Чайлд-Пью). Данных о применении у пациенток с тяжёлыми 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.) коррекция дозы не требуется. Данных о применении у пациенток с клиренсом креатинина < 10 мл/мин. недостаточно.

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

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 приём препарата должен быть прекращён, необходимо решать вопрос о хирургическом или других видах лечения.

Побочное действие

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, частота неизвестна (определить невозможно по имеющимся данным).

Инфекционные и паразитарные заболевания: нечасто – инфекции мочевыводящих путей.

Доброкачественные, злокачественные и неуточнённые 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 не известна – 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, раздражения 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 – тромбофлебит (включая тромбофлебит поверхностных и глубоких вен); редко – эмболия лёгочной 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 «печёночных» ферментов; очень редко – гепатит.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: очень часто – повышенная потливость; часто – алопеция, сухость кожи, сыпь (включая эритематозную, макулопапулёзную, псориазиформную и везикулярную); нечасто – кожный зуд, крапивница; частота не известна – ангионевротический отёк, синдром Лайелла (токсический эпидермальный некролиз), синдром Стивенса-Джонсона (злокачественная полиморфная экссудативная 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 – учащённое мочеиспускание.

Нарушения со стороны половых органов и молочных желёз: 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 отёки; нечасто – генерализованный отёк, сухость слизистых оболочек, жажда, лихорадка.

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

Отдельные побочные реакции

Побочные реакции со стороны сердца

При адъювантной терапии летрозолом в течении 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; тромбоэмболические 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 скелетно-мышечной 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

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

Летрозол метаболизируется преимущественно в печени с участием изоферментов CYP3A4 и CYP2A6 цитохрома Р 450. На системную элиминацию летрозола могут оказывать влияние лекарственные препараты, воздействующие на данные изоферменты. Метаболизм летрозола демонстрирует низкое сродство с изоферментом CYP3A4, так как данный изофермент в обычных клинических ситуациях в концентрациях, в 150 раз превышающих равновесные значения летрозола в плазме крови, не обладает способностью подавлять метаболизм летрозола.

Лекарственные препараты, приводящие к повышению концентрации летрозола в сыворотке крови

Ингибиторы изоферментов CYP3A4 и CYP2A6 способны снижать метаболизм летрозола, 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 летрозола. Необходимо соблюдать осторожность при назначении пациентам

при одновременном назначении летрозола и мощных ингибиторов изоферментов CYP3A4 и CYP2A6.

Лекарственные препараты, приводящие к снижению концентрации летрозола в сыворотке крови

Индукторы изоферментов CYP3A4 и CYP2A6 способны повышать метаболизм летрозола, 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 летрозола. Для изофермента CYP2A6 индукторы не известны.

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

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

In vitro летрозол ингибирует изофермент CYP2A6 цитохрома Р 450 и незначительно CYP2C19, клиническое значение данного явления не установлено. Необходимо соблюдать осторожность при назначении летрозола одновременно с лекарственными препаратами с узким терапевтическим индексом, выведение которых зависит преимущественно от изофермента CYP2C19 (например, фенитоин, клопидогрел). Лекарственных препаратов с узким терапевтическим индексом для изофермента CYP2A6 в настоящее время неизвестно.

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

Особые указания

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

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

Так как летрозол применяется только у пациенток в постменопаузе, в случае невыясненного 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 существует потенциальная возможность наступления беременности у женщин в перименопаузальном и раннем постменопаузальном периоде. В таких случаях следует использовать надёжные 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 летрозола (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 с тамоксифеном, другими антиэстрогенными и эстрогенсодержащими препаратами, поскольку перечисленные средства могут ослаблять фармакологическое действие летрозола (см. «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). Механизм данного взаимодействия не изучен.

Препарат не предназначен 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 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 блистер, изготовленный из ПВХ и алюминиевой фольги.

По 3 блистера вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

Условия хранения

В сухом, защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Производитель

«Сан Фармасьютикал Индастриз Лтд.», Индия.

«Sun Pharmaceutical Industries Ltd.», India.

Халол Барода Хайвэй, Халол – 389 350, Дист. Панчмахал, Гуджарат, Индия.

Направление претензий по качеству в адрес Московского представительства: 129223, г. Москва, Проспект Мира, дом. 119, стр. 537/2.

тел. (495) 234-56-11/15, факс: (495) 234-56-19.

Руководитель отдела регистрации ЛС Л. С. Туниева

Специалист отдела регистрации ЛС А. Г. Сафронов