ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению препарата
ЛЕТРОТЕРА

Регистрационный номер:
Торговое название: Летротера
Международное непатентованное название (МНН): летрозол (letrozol)
Лекарственная форма: таблетки, покрытые оболочкой.

Состав
Каждая таблетка содержит:
активное вещество: летрозол 2,5 мг;
вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, карбоксиметилкрахмал натрия, целлюлоза микрокристаллическая, тальк, магния стеарат, крахмал кукурузный; гипромеллоза, макрогол 600, титана диоксид, кремния диоксид коллоидный.

Описание

Белые или почти белые круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые оболочкой.

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевое средство, эстрогенов синтеза ингибитор.
Код АТХ: L02BG04

Фармакологические свойства
Фармакодинамика. Летрозол 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 постменопаузальном 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 приводит к снижению концентрации эстрадиола, эстрона и эстрона сульфата в плазме крови на 75-95% от исходного содержания. Нарушение синтеза стероидных гормонов в надпочечниках при этом не наблюдается. Супрессия синтеза эстрогенов поддерживается на протяжении лечения.
Блокада биосинтеза эстрогенов не приводит к накоплению андрогенов, являющихся предшественниками эстрогенов. У пациенток, получавших летрозол, не было отмечено изменений концентраций лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов в плазме крови, а также не было отмечено изменений функции щитовидной железы.
Фармакокинетика. Летрозол быстро и полностью всасывается из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), средняя биодоступность составляет 99.9%. Пища незначительно снижает скорость абсорбции, однако клинического значения это не имеет, поэтому летрозол можно принимать независимо от приема пищи.

Связь летрозола с белками плазмы крови составляет приблизительно 60% (преимущественно с альбумином - 55%). Равновесная концентрация достигается в течение 2-6 недель ежедневного приема 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 ч.
Выводится из плазмы посредством гемодиализа.
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

- распространенные гормонозависимые формы рака молочной железы у женщин в постменопаузе (естественной или вызванной искусственно).

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к летрозолу или любому другому компоненту препарата.
- Эндокринный статус, характерный для пременопаузного периода.
- Беременность, период кормления грудью.
- Возраст до 18 лет.

С осторожностью: при выраженных нарушениях функции печени и почек (клиренс креатинина менее 10 мл/мин). Перед назначением летрозола следует тщательно взвесить соотношение между потенциальным риском и ожидаемым эффектом лечения.

Способ применения и дозы.
Внутрь, независимо от приема пищи.
Рекомендуемая доза летрозола составляет 2,5 мг один раз в сутки, ежедневно, длительно.
При появлении признаков прогрессирования заболевания прием летрозола следует прекратить.
У пациенток пожилого возраста коррекция дозы летрозола не требуется.
Пациентки с нарушением функции печени и/или почек. У пациенток с нарушениями функции печени или почек (клиренс креатинина ≥10 мл/мин) коррекции дозы препарата не требуется. Тем не менее, пациентки с тяжелыми нарушениями функции печени должны находиться под постоянным наблюдением.

Побочное действие

Частота возникновения побочных эффектов: 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, анорексия, диспепсия, запор, диарея; иногда - боли в абдоминальной области, стоматит, сухость во рту, повышение активности «печеночных» ферментов.

Со стороны центральной и периферической нервной системы: часто - головная боль, головокружение, слабость; иногда - депрессия, тревога, сонливость, бессонница, ухудшение памяти, дизестезия; редко - раздражительность, нервозность, гиперестезия, гипестезия.

Со стороны системы кроветворения и лимфатической системы: иногда – лейкопения.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: иногда – ощущение сердцебиения, тахикардия, тромбофлебит, повышение артериального давления (АД); редко - эмболия легочной артерии, тромбоз артерий, нарушения мозгового кровообращения.

Со стороны дыхательной системы: иногда – одышка.

Со стороны кожи и кожных придатков: часто - алопеция, повышенная потливость, кожная сыпь; иногда - кожный зуд, сухость кожи, крапивница.

Со стороны скелетно-мышечной системы: часто - миалгия, артралгия, оссалгия, артрит.

Со стороны органов чувств: иногда - катаракта, раздражение глаз, «затуманивание» зрения, нарушение вкусовых ощущений.

Со стороны мочевыводящей системы: редко - учащенное мочеиспускание.

Со стороны репродуктивной системы: иногда - вагинальные кровотечения, выделения из влагалища, сухость влагалища.

Прочие: очень часто – приступообразные ощущения жара ("приливы"), часто – повышенная утомляемость, астения, общее недомогание, периферические отеки, увеличение массы тела; иногда – гиперхолестеринемия, генерализованные отеки, боли в опухолевых узлах, инфекции мочевыводящих путей; редко – лихорадочное состояние, жажда, уменьшение массы тела.

Передозировка

Специфические методы лечения передозировки неизвестны. Показана симптоматическая и поддерживающая терапия.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

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 Р450 - 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.
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 оболочкой, 2,5 мг.
По 10 таблеток в блистерах из ПВХ/Ал. По 3 блистера вместе с инструкцией по применению в картонной пачке.

Условия хранения
При температуре не выше +30°С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности
2 года.
Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска из аптек.
По рецепту.

Производитель:
Лаборатория Тютор С.А.С.И.Ф.И.А., произведено Лаборатория Кравери С.А.И.С., Аргентина.
Laboratory Tuteur S.A.C.I.F.I.A., manufactured by Laboratory Craveri S.A.I.C., Argentina.

Адрес: Хуан де Гарай,848, Буэнос-Айрес, Аргентина
Juan de Garay, 848 Buenos Aires, Argentina

Претензии потребителей направлять по адресу:
117393 Москва, ул. Профсоюзная, д.56, оф. 25. Представительство компании «Генфа Медика С.А. (Швейцария).
Тел. (495) 661-11-68

И.о. директора ИДКЭЛС А.Н.Васильев

Представитель фирмы М.М.Ведищева