

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Лестродекс, 2,5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: летрозол

Лестродекс, 2,5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 2,5 мг летрозола.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, желтого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Лестродекс показан к применению у взрослых пациентов.

- Ранние стадии инвазивного рака молочной железы, клетки которого имеют рецепторы эстрогенов у женщин в постменопаузе, в качестве средства 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).
- Распространенные формы рака 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.

4.2. Режим дозирования и способ применения**Режим дозирования**

Рекомендуемая доза препарата Лестродекс составляет 2,5 мг один раз в сутки, ежедневно, длительно.

В качестве адъювантной и продленной адъювантной терапии лечение следует продолжать в течение 5 лет или до возникновения рецидива заболевания (не дольше 5 лет).

У пациенток с метастатическим раком молочной железы лечение следует продолжать до появления признаков прогрессирования заболевания.

В неоадъювантном (предоперационном) периоде лечение препаратом Лестродекс следует продолжать в течение 4-8 месяцев для достижения оптимального сокращения размеров опухоли. При отсутствии адекватного ответа опухоли лечение препаратом следует прекратить или рассмотреть вопрос о другом виде лечения.

Особые группы пациентов

Пациентки с нарушением функции печени

При нарушениях функции печени легкой и средней степени тяжести коррекции дозы препарата Лестродекс не требуется (класс А или В по классификации Чайлд-Пью). Данных о применении у пациенток с нарушением функции печени тяжелой степени (класс С по классификации Чайлд-Пью) недостаточно, в связи с чем применение препарата у таких пациенток следует проводить под тщательным контролем врача.

Пациентки с нарушением функции почек

При нарушении функции почек ($КК \geq 10$ мл/мин) коррекции дозы препарата не требуется. Данных о применении у пациенток с $КК < 10$ мл/мин недостаточно.

Пациентки в возрасте ≥ 65 лет

Не требуется коррекции дозы препарата для пожилых пациенток.

Дети

Безопасность и эффективность у детей в возрасте от 0 до 18 лет на данный момент не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Препарат принимают внутрь, независимо от приема пищи.

В случае пропуска дозы ее необходимо принять как можно раньше, если время принятия следующей дозы практически наступило, непринятую дозу следует пропустить и последующие дозы препарата следует принимать в стандартное время. Недопустим прием двойной дозы препарата, так как превышение суточной дозы 2,5 мг приводит к усилению системных побочных эффектов препарата.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к летрозолу или к любому вспомогательному веществу, перечисленному в разделе 6.1.
- Гормональный репродуктивный статус, включая менопаузу.
- Беременность, период грудного вскармливания.

- Детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность для данного возраста не установлены).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Препарат Лестродекс следует применять с осторожностью:

Следует соблюдать осторожность при применении препарата у пациенток с нарушениями функции печени тяжелой степени (класс С по классификации Чайлд-Пью), нарушением функции почек тяжелой степени (КК менее 10 мл/мин), недостаточностью лактазы, непереносимостью лактозы, глюкозо-галактозной мальабсорбцией.

Особые указания

Нарушение функции почек

Нет данных о применении препарата Лестродекс у пациенток с КК менее 10 мл/мин. Перед началом применения препарата у таких пациенток следует тщательно оценить отношение ожидаемой пользы к возможному риску применения.

Нарушение функции печени

У пациенток с нарушением функции печени тяжелой степени (класс С по классификации Чайлд-Пью) системная экспозиция летрозола и терминальный период полувыведения примерно в 2 раза превышают данные показатели у здоровых добровольцев. В связи с вышесказанным следует тщательно наблюдать пациенток данной категории.

Влияние на костную ткань

Существуют данные о развитии остеопороза и/или возникновении переломов костей во время применения летрозола, в связи с чем рекомендуется тщательный контроль состояния костной ткани в течение всего периода применения препарата.

Гормональный статус

У пациенток с неуточненным гормональным статусом перед началом терапии препаратом следует определить концентрацию ЛГ, ФСГ и/или эстрадиола. Применение препарата возможно только у пациенток с поврежденным стабильным постменопаузальным гормональным статусом.

Тендинит и разрыв сухожилия

Могут возникнуть тендинит и разрывы сухожилий (см. раздел 4.8). Тщательное наблюдение за пациентами и соответствующее лечение (например, иммобилизация) должны быть предприняты для пораженного сухожилия.

Иные меры предосторожности

Рекомендуется избегать одновременного применения препарата Лестродекс с тамоксифеном, другими антиэстрогенными и эстрогенсодержащими препаратами,

поскольку перечисленные средства могут ослаблять фармакологическое действие летрозолола. Механизм данного взаимодействия не изучен.

Препарат не показан для терапии рака молочной железы, не содержащего рецепторов к эстрогенам и прогестерону.

Вспомогательные вещества

Препарат Лестродекс содержит лактозы моногидрат. Пациентам с редко встречающимися наследственными заболеваниями, такими как непереносимость галактозы, непереносимость лактозы вследствие дефицита лактазы или синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции, не следует принимать данный лекарственный препарат.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Летрозол метаболизируется преимущественно в печени с участием изоферментов CYP3A4 и CYP2A6 цитохрома P450. Таким образом, на системное выведение летрозолола могут оказывать влияние лекарственные препараты, воздействующие на данные изоферменты.

Метаболизм летрозолола мало чувствителен к изоферменту CYP3A4, так как насыщение данного изофермента происходит только при концентрации летрозолола в плазме крови, в 150 раз превышающей его концентрацию в равновесном состоянии при применении препарата в стандартной клинической ситуации.

Лекарственные препараты, приводящие к повышению концентрации летрозолола в сыворотке крови

Ингибиторы изоферментов CYP3A4 и CYP2A6 способны угнетать 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 изоферментов 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 летрозолола в дозе 2,5 мг и тамоксифена в дозе 20 мг/сут приводит к снижению концентрации летрозолола в сыворотке крови в среднем на 38%. В клинических исследованиях при применении летрозолола во второй линии терапии для лечения рака молочной железы не отмечено увеличения терапевтического эффекта и частоты возникновения НР при его применении непосредственно после приема тамоксифена. Механизм данного лекарственного взаимодействия неизвестен.

Влияние летрозолола на концентрацию в сыворотке крови одновременно применяемых препаратов

In vitro летрозолол ингибирует изофермент CYP2A6 цитохрома P450 и умеренно 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, клопидогрел). В данный момент субстраты изофермента CYP2A6 с узким терапевтическим индексом неизвестны.

При одновременном применении летрозолола с циметидином (известным неспецифическим ингибитором изоферментов CYP2C19 и CYP3A4) и варфарином (чувствительным субстратом CYP2C9 с узким терапевтическим индексом, зачастую применяемый у пациенток, получающих летрозолол), клинически значимых взаимодействий не выявлено.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Фертильность

Фармакологическим следствием применения препарата является уменьшение секреции эстрогена посредством ингибирования ароматазы. У пациенток в перименопаузе возможно ответное увеличение концентрации гонадотропных гормонов (ЛГ, ФСГ). Увеличение концентрации ФСГ в свою очередь может стимулировать рост фолликулов и индуцировать овуляцию. Таким образом, существует потенциальная возможность наступления беременности у пациенток в перименопаузальном и раннем постменопаузальном периоде. В таких случаях следует использовать надежные методы контрацепции до установления стабильного постменопаузального гормонального статуса у данной категории пациенток.

Беременность

Препарат Лестродекс противопоказан для применения при беременности. Пациенток с сохраненным репродуктивным потенциалом, в том числе пациенток в перименопаузальном периоде и в раннем постменопаузальном периоде следует информировать о необходимости адекватной контрацепции до установления стабильного постменопаузального гормонального статуса. В исследованиях у животных летрозолол продемонстрировал эмбриотоксичность и фетотоксичность, а также тератогенные свойства.

Лактация

Применение препарата в период грудного вскармливания противопоказано. Следует информировать пациентку о потенциальном риске применения препарата в период грудного вскармливания.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Некоторые побочные эффекты препарата, такие как общая слабость, головокружение и сонливость, могут влиять на способность выполнения потенциально опасных видов деятельности, требующих концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций. В этой связи следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и механизмами.

При появлении описанных нежелательных явлений следует воздержаться от выполнения указанных видов деятельности.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

В клинических исследованиях отмечена в целом хорошая переносимость препарата, как при применении в первой и второй линиях терапии у пациенток с распространенным раком молочной железы, так и у пациенток с ранней стадией инвазивного рака молочной железы в качестве адъювантной терапии и продленной адъювантной терапии после окончания терапии тамоксифеном. Нежелательные реакции (НР) отмечены примерно у 30% пациенток, получавших препарат при метастатических формах рака молочной железы и в качестве неоадъювантной терапии, примерно у 80 % пациенток с распространенным раком молочной железы (как в группе применения летрозолола, так и в группе тамоксифена), 87-88 % пациенток, получавших последующую терапию в продолжении клинических исследований с медианой продолжительности терапии 60 месяцев, и примерно у 80 % пациенток в клинических исследованиях, получавших продленную адъювантную терапию (НР отмечены как в группе летрозолола, так и в группе плацебо с медианой продолжительности терапии 60 месяцев). В целом, зарегистрированные НР носили слабо или умеренно выраженный характер, при этом многие из них были ассоциированы с подавлением синтеза эстрогенов.

Наиболее часто встречающимися НР в клинических исследованиях были: приступообразные ощущения жара («приливы»), артралгия, тошнота и повышенная утомляемость. Многие НР могут являться стандартными фармакологическими последствиями подавления синтеза эстрогенов (например, «приливы», алопеция, влагалищное кровотечение).

Табличное резюме нежелательных реакций

Частота развития нежелательных явлений классифицирована следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$); часто (от $\geq 1/100$ но $< 1/10$); нечасто (от $\geq 1/1000$ но $< 1/100$), редко (от $\geq 1/10000$ но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

<i>Системно-органный класс</i>	<i>Нежелательная реакция</i>	<i>Частота</i>
инфекции и инвазии;	инфекции мочевыводящих путей	нечасто
доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы);	боль в области опухоли*	нечасто
нарушения со стороны крови и лимфатической системы;	лейкопения	нечасто
нарушения со стороны иммунной системы;	анафилактические реакции	частота неизвестна
нарушения метаболизма и питания;	гиперхолестеринемия	очень часто
	снижение аппетита, повышение аппетита	часто
психические нарушения;	депрессия	часто
	тревога (включая нервозность), раздражительность	нечасто
нарушения со стороны нервной системы;	головная боль, головокружение, вертиго	часто
	сонливость, бессонница, нарушение памяти, нарушение чувствительности (включая парестезию, гипестезию), дизгевзия, нарушение мозгового кровообращения, синдром запястного канала	нечасто
нарушения со стороны органа зрения;	катаракта, раздражение глаз, «затуманивание» зрения	нечасто

нарушения со стороны сердца;	ощущение сердцебиения*	часто
	тахикардия, ишемические явления со стороны сердца (включая впервые выявленную или ухудшение течения имеющейся стенокардии, стенокардию, требующую хирургического лечения, инфаркт миокарда и ишемию миокарда)	нечасто
нарушения со стороны сосудов;	«приливы» жара	очень часто
	повышение артериального давления	часто
	тромбофлебит (включая тромбофлебит поверхностных и глубоких вен)	нечасто
	эмболия легочной артерии, тромбоз артерий, инфаркт головного мозга	редко
нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения;	одышка, кашель	нечасто
желудочно-кишечные нарушения;	тошнота, рвота, диспепсия*, запор, диарея, боль в животе	часто
	стоматит*, сухость во рту	нечасто
нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей;	повышение активности «печеночных» ферментов, гипербилирубинемия, желтуха	нечасто
	гепатит	частота неизвестна
нарушения со стороны кожи и подкожных тканей;	гипергидроз	очень часто
	алопеция, сухость кожи, кожная сыпь (включая эритематозную, макулопапулезную, псориазическую и везикулярную)	часто

	кожный зуд, крапивница	нечасто
	ангионевротический отек, синдром Лайелла (токсический эпидермальный некролиз), синдром Стивенса-Джонсона (злокачественная полиморфная экссудативная эритема)	частота неизвестна
нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани;	артралгия	очень часто
	миалгия, боль в костях*, остеопороз, переломы костей, артрит, боль в спине	часто
	тендинит, включая теносиновит	нечасто
	разрыв сухожилия	редко
	синдром «щелкающего» пальца	частота неизвестна
нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей;	поллакиурия	нечасто
нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез;	вагинальное кровотечение	часто
	выделения из влагалища, сухость вульвы и влагалища, боль в молочных железах	нечасто
общие нарушения и реакции в месте введения;	повышенная утомляемость (включая астению и ощущение недомогания)	очень часто
	периферические отеки, боль в грудной клетке	часто
	генерализованный отек, лихорадка, сухость слизистых оболочек, ощущение жажды	нечасто
лабораторные и инструментальные данные;	увеличение массы тела	часто
	уменьшение массы тела	нечасто
травмы, интоксикации и осложнения процедур;	падения (в некоторых случаях падение являлось следствием других нежелательных реакций,	часто

	таких как головокружение и вертиго)	
--	-------------------------------------	--

* побочные реакции, выявленные в метастатическом периоде

Описание отдельных нежелательных реакций

Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы

Дополнительно к вышеперечисленным НЯ при адъювантной терапии летрозолом и тамоксифеном соответственно отмечены следующие НЯ (медиана продолжительности терапии 5 лет): стенокардия, требующая хирургического вмешательства (1,0 % и 1,0 %), острая сердечная недостаточность (1,1 % и 0,6 %), повышение артериального давления (5,6 % и 5,7 %), острое нарушение мозгового кровообращения/преходящая ишемическая атака (2,1 % и 1,9 %).

При продленной адъювантной терапии летрозолом в течение 5 лет в сравнении с терапией плацебо в течение 3 лет соответственно отмечались следующие НЯ: стенокардия, требующая хирургического вмешательства (0,8 % и 0,6 %); ишемическая болезнь сердца, включая впервые выявленную или ухудшение течения имеющейся стенокардии (1,4 % и 1,0 %); инфаркт миокарда (1,0 % и 0,7 %); тромбоэмболические явления со статистически значимой разницей (0,9 % и 0,3 %); инсульт/транзиторная ишемическая атака со статистически значимой разницей (1,5 % и 0,8 %).

Нарушения со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани

При продленной адъювантной терапии летрозолом в течение 5 лет по сравнению с пациентками, получавшими плацебо в течение 3 лет, отмечена значительно большая частота возникновения переломов 10,4 % и 5,8 % соответственно или остеопороза 12,2 % и 6,4 % соответственно.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Телефоны: +7 (495) 698-45-38, +7 (499) 578-02-30, +7 800 550 99 03

Эл.почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

<https://roszdravnadzor.gov.ru/>

4.9. Передозировка

Имеются отдельные сообщения о случаях передозировки летрозоло. Какие-либо специфические методы лечения передозировки неизвестны.

Лечение

Показана симптоматическая и поддерживающая терапия. Летрозол выводится из плазмы крови посредством гемодиализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевые гормональные препараты и антагонисты гормонов; антагонисты гормонов и родственные соединения; ингибиторы ароматазы.

Код АТХ: L02BG04

Механизм действия

Элиминация эстроген-стимулирующих эффектов является основным фактором для достижения опухолевого ответа в случае, когда рост опухолевых тканей зависит от присутствия эстрогенов. В постменопаузе эстрогены в основном продуцируются под влиянием фермента ароматазы, под воздействием которого происходит превращение андрогенов, синтезируемых надпочечниками, в первую очередь, андростендиона и тестостерона, в эстрон (E1) и эстрадиол (E2). Таким образом, подавление синтеза эстрогена в периферических тканях и в ткани злокачественных новообразований может достигаться путем ингибирования фермента ароматазы. Летрозол является нестероидным ингибитором фермента ароматазы, оказывает антиэстрогенное действие, селективно ингибируя ароматазу за счет высокоспецифичного конкурентного связывания с субъединицей этого фермента – геном цитохрома P450. Блокирует синтез эстрогенов во всех тканях.

Фармакодинамические эффекты

У женщин в постменопаузе при приеме летрозоло однократно в дозах 0,1 мг, 0,5 мг и 2,5 мг наблюдается уменьшение активности эстрона и эстрадиола в сыворотке крови на 75-78 % и 78 % от исходного уровня соответственно. Максимальный эффект отмечается через 48-72 часа.

У пациенток с распространенным раком молочной железы в постменопаузе ежедневный прием летрозоло в суточных дозах от 0,1 до 5 мг вызывает снижение концентрации эстрадиола, эстрона и эстрона сульфата в плазме крови на 75-95 % от исходного уровня. При применении в дозе 0,5 мг и выше концентрации эстрона и эстрона сульфата в плазме

крови остаются ниже определяемого порога при использовании большинства методов определения. Супрессия синтеза эстрогенов поддерживается на протяжении всего периода лечения.

Летрозол высокоспецифично подавляет активность ароматазы, не вызывает нарушения выработки стероидных гормонов в надпочечниках. При применении летрозола у пациенток в постменопаузе в диапазоне доз от 0,1 до 5 мг не отмечено клинически значимых изменений концентрации кортизола, альдостерона, 11-дезоксикортизола, 17-гидроксипрогестерона и адренокортикотропного гормона (АКТГ) и активности ренина в плазме крови. Тест с АКТГ через 6 и 12 недель терапии летрозолом в суточных дозах 0,1 мг, 0,25 мг, 0,5 мг, 1 мг, 2,5 мг и 5 мг не выявил нарушений синтеза альдостерона или кортизола. Дополнительного применения глюкокортикостероидов и минералокортикостероидов при терапии летрозолом не требуется.

После однократного применения препарата в дозах 0,1 мг, 0,5 мг и 2,5 мг у здоровых женщин в постменопаузе не отмечалось изменения концентрации андрогенов в плазме крови (андростендиона и тестостерона). Также не отмечено изменения концентрации андростендиона в плазме крови у пациенток, получавших терапию летрозолом в суточных дозах 0,1-5 мг, что свидетельствует о том, что блокада биосинтеза эстрогенов не приводит к накоплению андрогенов, являющихся предшественниками эстрогенов. На фоне приема летрозола изменений концентраций лютеинизирующего (ЛГ) и фолликулостимулирующего (ФСГ) гормонов в плазме крови, изменений функции щитовидной железы (тиреотропного гормона (ТТГ), трийодтиронина (Т3) и тироксина (Т4)), изменений липидного профиля, повышения частоты инфарктов миокарда и инсультов отмечено не было.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Летрозол быстро и полностью всасывается из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), средняя биодоступность составляет 99,9 %. Прием пищи незначительно снижает скорость всасывания. Среднее значение времени достижения максимальной концентрации летрозола в плазме крови (T_{max}) составляет 1 час при приеме летрозола натощак и 2 часа – при приеме с пищей; среднее значение максимальной концентрации (C_{max}) составляет $129 \pm 20,3$ нмоль/л при приеме натощак и $98,7 \pm 18,6$ 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, в связи с чем летрозол можно принимать независимо от приема пищи.

Распределение

Связь летрозола с белками плазмы крови составляет приблизительно 60 % (преимущественно с альбумином – 55 %). Концентрация препарата в эритроцитах составляет около 80 % от таковой в плазме крови. После приема 2,5 мг меченного радиоактивной меткой летрозола примерно 82 % радиоактивности в плазме крови приходилось на неизменное вещество, таким образом, системная экспозиция метаболитов крайне низкая. Летрозол быстро и в значительной степени распределяется в тканях. Кажущийся объем распределения в равновесном состоянии составляет около $1,87 \pm 0,47$ л/кг.

Биотрансформация

Метаболический клиренс летрозола осуществляется под воздействием изоферментов CYP3A4 и CYP2A6 цитохрома P450 с образованием фармакологически неактивного карбинолового метаболита ($CL_m=2,1$ л/час). Метаболический клиренс сравнительно более медленный относительно скорости печеночного кровотока (около 90 л/час). Образование второстепенных неуставленных метаболитов, а также непосредственное выведение почками и через кишечник играют незначительную роль в выведении летрозола. Через 2 недели после приема меченного радиоактивной меткой летрозола у здоровых женщин в постменопаузе $88,2 \pm 7,6$ % радиоактивности обнаружено в моче и $3,8 \pm 0,9$ % в фекалиях. Как минимум 75 % радиоактивности, обнаруженной в моче в период до 216 часов после приема, приходится на долю глюкуронида карбинолового метаболита, около 9 % – на долю двух неуставленных метаболитов и около 6 % – на долю неизменного вещества.

Элиминация

Кажущийся период полувыведения из плазмы крови составляет около 2-4 дней. Равновесная концентрация достигается в течение 2-6 недель ежедневного приема суточной дозы 2,5 мг. Отмечена некоторая нелинейность фармакокинетики при ежедневном приеме летрозола в дозе 2,5 мг, так как концентрация в плазме крови в равновесном состоянии примерно в 7 раз выше концентрации, измеренной после приема однократной дозы 2,5 мг (ожидаемая концентрация в равновесном состоянии в 1,5-2 раза превышает таковую после однократного приема в дозе 2,5 мг). Поскольку концентрация в плазме крови при равновесном состоянии остается стабильной в течение долгого времени, можно сделать вывод об отсутствии длительной кумуляции летрозола.

Линейность (нелинейность)

Фармакокинетика была пропорциональна дозе после однократного приема летрозолола в дозах до 10 мг (от 0,01 мг до 30 мг) и после ежедневного приема в дозах до 1,0 мг (от 0,1 до 5 мг).

После однократного приема препарата в дозе 30 мг наблюдалось незначительное пропорциональное дозе увеличение значения AUC. При ежедневном приеме в дозах 2,5 мг и 5 мг значения AUC увеличивались в 3,8 и 12 раз против ожидаемого увеличения в 2,5 и 5 раз соответственно по сравнению с приемом в дозе 1 мг в сутки. Таким образом, рекомендованная суточная доза 2,5 мг является пограничной, при превышении которой несоразмерное превышение дозопропорциональности становится явным, при этом при приеме препарата в дозе 5 мг данное явление было более выраженным. Несоразмерное превышение дозопропорциональности вероятно является результатом насыщения процессов метаболического клиренса. Равновесные показатели достигались через 1-2 месяца после приема в различных дозах.

Почечная недостаточность

В исследованиях у женщин добровольцев в постменопаузе с нарушением функции почек различной степени (суточный клиренс креатинина (КК) 9-116 мл/мин) после однократного приема в дозе 2,5 мг, а также у пациенток с метастатическим раком молочной железы в рамках второй линии терапии, не отмечено изменений фармакокинетических показателей и системной экспозиции летрозолола. С учетом вышесказанного не требуется коррекции дозы препарата у пациенток с нарушением функции почек (при клиренсе креатинина ≥ 10 мл/мин). Данные о применении летрозолола у пациенток с нарушением функции почек тяжелой степени с клиренсом креатинина < 10 мл/мин ограничены.

Печеночная недостаточность

В схожем исследовании у пациенток с нарушением функции печени различной степени тяжести средние значения AUC у добровольцев с нарушением функции печени средней степени тяжести (класс В по классификации Чайлд-Пью) на 37 % превышали данный показатель у здоровых участников, однако оставались в рамках значений, зарегистрированных у участников без нарушения функции печени. В исследовании у пациенток с циррозом печени и нарушениями функции печени тяжелой степени (класс С по классификации Чайлд-Пью) отмечено увеличение AUC и $T_{1/2}$ на соответственно 95 % и 187 % у относительно здоровых добровольцев. Таким образом, при нарушении функции печени тяжелой степени у пациенток с раком молочной железы ожидается увеличение системной экспозиции летрозолола. Однако, учитывая, что у пациенток, получавших летрозол в дозах 5-10 мг, не отмечалось увеличения токсичности, коррекция дозы в случае

нарушения функции печени тяжелой степени не оправдана, необходимо тщательное наблюдение пациенток данной категории.

По результатам двух контролируемых исследований у пациенток с распространенным раком молочной железы не отмечено влияния нарушения функции почек (расчетный клиренс креатинина 20-50 мл/мин) или нарушения функции печени на концентрацию летрозол.

Лица пожилого возраста

Фармакокинетические параметры летрозол не зависят от возраста.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

лактозы моногидрат

крахмал кукурузный

карбоксиметилкрахмал натрия (тип А)

силиконизированная микрокристаллическая целлюлоза (98 % целлюлозы

микрокристаллической и 2 % кремния диоксида коллоидного)

магния стеарат

Состав пленочной оболочки Опадрай II 85F32410 желтый:

поливиниловый спирт частично гидролизированный

титана диоксид (Е 171)

макрогол 3350

тальк

краситель железа оксид желтый (Е 172)

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

5 лет

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

По 10 таблеток в блистер ПВХ/Алюминиевая фольга. По 3 или 10 блистеров вместе с инструкцией по применению в картонную пачку, на которую дополнительно могут быть нанесены защитные наклейки.

Не все размеры упаковок могут быть доступны для реализации.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом
Нет особых требований к утилизации.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Актавис Групп ПТС ехф.,
Дальшраун 1, 220 Хафнарфьердур, Исландия

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей следует направлять по адресу:

Российская Федерация
ООО «Тева»
115054, Москва, ул. Валовая, 35,
Тел. +7 (495) 644 22 34,
Факс +7 (495) 644 22 35
info@teva.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Лестродекс доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://eec.eaeunion.org/>