

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

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

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: летрозол.

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 2,5 мг летрозола.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза, натрий (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, от светло-желтого до темно-желтого цвета. Ядро таблетки на поперечном разрезе белого или почти белого цвета.

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

Препарат Летрозол показан для применения у взрослых с 18 лет при:

- ранних стадиях инвазивного рака молочной железы, клетки которого имеют рецепторы к гормонам, у женщин в постменопаузе, в качестве адъювантной терапии;
- ранних стадиях инвазивного рака молочной железы у женщин в постменопаузе после завершения стандартной адъювантной терапии тамоксифеном в течение 5 лет в качестве продленной адъювантной терапии;
- распространенных гормонозависимых формах рака молочной железы у женщин в постменопаузе (терапия первой линии);
- распространенном раке молочной железы при развитии рецидива или прогрессирования заболевания у женщин в постменопаузе (естественной или вызванной искусственно), получавших предшествующую терапию антиэстрогенами;
- гормонозависимом HER-2 негативном раке молочной железы у женщин в постменопаузе в качестве неoadъювантной терапии при противопоказаниях к химиотерапии и отсутствии необходимости в экстренном хирургическом вмешательстве.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Рекомендуемая доза препарата Летрозол 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 неoadъювантном (предоперационном) периоде лечение препаратом Летрозол следует продолжать в течение 4–8 месяцев для достижения оптимального сокращения размеров опухоли. При отсутствии адекватного ответа опухоли лечение препаратом следует прекратить с последующим хирургическим лечением или рассмотреть вопрос о другом виде лечения.

Пропуск дозы

В случае пропуска дозы ее необходимость принять как можно раньше, если время приема следующей дозы практически наступило, забытую дозу следует пропустить и последующие дозы препарата следует принимать в стандартное время. Недопустим прием двойной дозы препарата, т. к. превышение суточной дозы 2,5 мг приводит к усилению системных нежелательных реакций препарата.

Особые группы пациентов

Пациентки пожилого возраста (≥ 65 лет)

У пациенток пожилого возраста коррекция дозы препарата Летрозол не требуется.

Пациентки с нарушением функции почек

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

Пациентки с нарушением функции печени

При нарушениях функции печени легкой и средней степени тяжести коррекции дозы препарата Летрозол 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.

Дети

Препарат Летрозол противопоказан у детей в возрасте до 18 лет (см. раздел 4.3).

Способ применения

Препарат принимают внутрь, независимо от приема пищи.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к летрозолу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Гормональный репродуктивный статус, включая менопаузу.
- Беременность, период грудного вскармливания.
- Возраст до 18 лет.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

Следует соблюдать осторожность при применении препарата Летрозол у пациенток с нарушением функции печени тяжелой степени (класс С по классификации Чайлд-Пью), нарушением функции почек тяжелой степени (клиренс креатинина менее 10 мл/мин).

Дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.

Нарушение функции почек

Нет данных о применении летрозола у пациенток с клиренсом креатинина менее 10 мл/мин.

Перед началом применения препарата Летрозол у таких пациенток следует тщательно оценить отношение ожидаемой пользы к возможному риску.

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 (см. раздел 4.8), в связи с чем рекомендуется тщательный контроль состояния костной ткани в течение всего периода применения препарата.

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.

Гормональный статус

У пациенток с неуточненным гормональным статусом перед началом терапии препаратом следует определить концентрацию лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и/или эстрадиола. Применение препарата

возможно только у пациенток с подтвержденным стабильным постменопаузальным гормональным статусом.

Лекарственное взаимодействие

Рекомендуется избегать одновременного применения препарата Летрозол с тамоксифеном, другими антиэстрогенными и эстрогенсодержащими лекарственными препаратами, поскольку перечисленные средства могут ослаблять фармакологическое действие летрозола (см. раздел 4.5). Механизм данного взаимодействия не изучен.

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

Вспомогательные вещества

Натрий

Данный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на 1 таблетку, то есть, по сути, не содержит натрия.

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 летрозола могут оказывать влияние лекарственные средства, воздействующие на данные изоферменты.

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

Лекарственные средства, приводящие к повышению концентрации летрозола в сыворотке крови

Ингибиторы изоферментов CYP3A4 и CYP2A6 способны угнетать 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 одновременном применении летрозола и мощных ингибиторов изоферментов CYP3A4 и CYP2A6.

Лекарственные средства, 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 изоферментов CYP3A4 таковыми являются, например, фенитоин, рифампицин, карбамазепин, фенobarбитал, Зверобой продырявленный) может привести к снижению экспозиции летрозолола; для изофермента CYP2A6 индукторы неизвестны.

Одновременное применение препарата Летрозол (в дозе 2,5 мг) и тамоксифена в дозе 20 мг/сутки 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 нежелательных реакций (НР) летрозолола при его применении непосредственно после приема тамоксифена. Механизм данного лекарственного взаимодействия неизвестен.

Влияние летрозолола на концентрацию в сыворотке крови одновременно применяемых препаратов

In vitro летрозол 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 изофермента CYP2C9 с узким терапевтическим индексом, зачастую применяемый у пациенток, получающих летрозол) клинически значимых взаимодействий не выявлено.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

В исследованиях у животных летрозол продемонстрировал эмбрио- и фетотоксичность, а также тератогенные свойства.

Применение препарата Летрозол в период беременности противопоказано.

Лактация

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

Фертильность

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.

Фармакологическим следствием применения летрозола 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.

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

Некоторые нежелательные реакции 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 связи с этим следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и при работе с механизмами. При появлении описанных нежелательных реакций 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 одной трети пациенток, получавших препарат при метастатических формах рака молочной железы и в качестве неoadъювантной терапии, примерно у 81 % пациенток с распространенным раком молочной железы (как в группе применения летрозола, 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

летрозол, 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, приступообразные ощущения жара («приливы»), алоpecia, влагалищное кровотечение).

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные лекарственные реакции (НЛР), зарегистрированные в клинических исследованиях и при применении препарата в пострегистрационном периоде, перечислены в соответствии с частотой встречаемости.

Частота встречаемости оценивалась следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1\ 000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\ 000$, но $< 1/1\ 000$), очень редко ($< 1/10\ 000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Системно-органный класс	Частота	Нежелательная реакция
<i>Инфекции и инвазии</i>	нечасто	инфекции мочевыводящих путей
<i>Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)</i>	нечасто	боль в области опухоли*
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>	нечасто	лейкопения
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>	частота неизвестна	анафилактические реакции
<i>Нарушения метаболизма и питания</i>	очень часто	гиперхолестеринемия
	часто	снижение аппетита, повышение аппетита
<i>Психические нарушения</i>	часто	депрессия
	нечасто	тревожность (включая нервозность), раздражительность
	часто	головная боль, головокружение, вертиго

Нарушения со стороны нервной системы	нечасто	сонливость, бессонница, нарушение памяти, нарушение чувствительности (включая парестезию, гипестезию), дисгевзия, нарушение мозгового кровообращения, синдром запястного канала
Нарушения со стороны органа зрения	нечасто	катаракта, раздражение глаз, «затуманивание» зрения
Нарушения со стороны сердца	часто	ощущение сердцебиения
	нечасто	тахикардия, ишемические явления со стороны сердца (включая впервые выявленную или ухудшение течения имеющейся стенокардии; стенокардию, требующую хирургического вмешательства; инфаркт миокарда; ишемию миокарда)
Нарушения со стороны сосудов	очень часто	приступообразные ощущения жара («приливы»)
	часто	повышение артериального давления
	нечасто	тромбофлебит (включая тромбофлебит поверхностных и глубоких вен)
	редко	эмболия легочной артерии, тромбоз артерий, инфаркт головного мозга
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	нечасто	одышка, кашель
Желудочно-кишечные нарушения	часто	тошнота, рвота, диспепсия, запор, диарея, боль в животе
	нечасто	стоматит, сухость во рту
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	нечасто	повышение активности «печеночных» ферментов, гипербилирубинемия, желтуха
	очень редко	гепатит

<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>	очень часто	гипергидроз
	часто	алопеция, сухость кожи, кожная сыпь (включая эритематозную, макулопапулезную, псориатическую сыпь и везикулярную)
	нечасто	кожный зуд, крапивница
	частота неизвестна	ангионевротический отек, синдром Лайелла (токсический эпидермальный некролиз), синдром Стивенса-Джонсона (злокачественная полиморфная экссудативная эритема)
<i>Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани</i>	очень часто	артралгия
	часто	миалгия, боль в костях, остеопороз, переломы костей, артрит, боль в спине
	нечасто	тендинит, включая теносиновит
	редко	разрыв сухожилия
	частота неизвестна	синдром «щелкающего» пальца
<i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i>	нечасто	поллакиурия
<i>Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез</i>	часто	вагинальное кровотечение
	нечасто	выделения из влагалища, сухость вульвы и влагалища, боль в молочных железах
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>	очень часто	повышенная утомляемость (включая астению и ощущение недомогания)
	часто	периферические отеки, боль в грудной клетке
	нечасто	генерализованный отек, лихорадка, сухость слизистых оболочек, ощущение жажды
<i>Лабораторные и инструментальные данные</i>	часто	увеличение массы тела
	нечасто	уменьшение массы тела

<i>Травмы, интоксикации и осложнения процедур</i>	часто	падение (в некоторых случаях падение являлось следствием других нежелательных реакций, таких как головокружение и вертиго)
---	-------	--

*- нежелательные реакции, выявленные в метастатическом периоде.

Описание отдельных нежелательных реакций

Нарушения со стороны сердца

Дополнительно к вышеперечисленным НР при адъювантной терапии летрозолом и тамоксифеном соответственно отмечены следующие НР (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 НР: 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 мышечной, скелетной 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 лекарственного 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

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

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

Телефон: +7 (800) 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

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

4.9. Передозировка

Симптомы

Имеются отдельные сообщения о случаях передозировки летрозолом.

Лечение

Какие-либо специфические методы лечения передозировки неизвестны. 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 ароматазы, оказывает антиэстрогенное действие, селективно ингибируя ароматазу путем высокоспецифичного конкурентного связывания с субъединицей этого фермента – гемом цитохрома P450. Блокирует синтез эстрогенов во всех тканях.

Фармакодинамические эффекты

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

У пациентов с распространенным раком молочной железы в постменопаузе ежедневный прием летрозолола в суточной дозе от 0,1 мг до 5 мг приводит к снижению концентрации эстрадиола, эстрогена и эстрогена сульфата в плазме крови на 75–95 % от исходного уровня. При применении в дозе 0,5 мг и выше показатели концентрации эстрогена и эстрогена сульфата остаются ниже определяемого порога при использовании большинства методов определения. Супрессия синтеза эстрогенов поддерживается на протяжении всего периода лечения.

Летрозол высокоспецифично подавляет активность ароматазы. Не отмечалось нарушения выработки стероидных гормонов надпочечников. При применении летрозолола 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 аденокортикотропного гормона (АКТГ) в плазме крови или активности ренина в плазме крови. Тест с АКТГ через 6 и 12 недель терапии летрозолом в суточной дозе 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 не требуется.

После однократного применения летрозолола 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 суточной дозе 0,1–5 мг, что свидетельствует о том, что блокада биосинтеза эстрогенов не приводит к накоплению андрогенов, являющихся предшественниками эстрогенов. На фоне приема летрозолола изменений концентраций ЛГ и 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.

5.1. Фармакодинамические 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 летрозолола

в плазме крови ($T_{\max}$) составляет 1 час при приеме летрозол натошак и 2 часа – при приеме с пищей; среднее значение максимальной концентрации ($C_{\max}$) составляет $129 \pm 20,3$ нмоль/л при приеме натошак и $98,7 \pm 18,6$ нмоль/л – при приеме с пищей, однако степень всасывания летрозол (при оценке по площади под кривой «концентрация–время» (AUC)) не изменяется. Небольшие изменения скорости всасывания расцениваются как не имеющие клинического значения, поэтому летрозол можно принимать независимо от приема пищи.

Распределение

Связь летрозол с белками плазмы крови составляет приблизительно 60 % (преимущественно с альбумином – 55 %). Концентрация летрозол в эритроцитах составляет около 80 % от таковой в плазме крови. После приема 2,5 мг меченного радиоактивной меткой летрозол примерно 82 % радиоактивности в плазме крови приходилось на неизмененное 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 летрозол 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 летрозол. Через 2 недели после приема меченного радиоактивной меткой летрозол 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 неизмененного 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 летрозол в дозе 2,5 мг, т. к. 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 длительного времени, можно сделать вывод об отсутствии длительной кумуляции летрозолоа.

Линейность (нелинейность)

Фармакокинетика была пропорциональна дозе после однократного приема летрозолоа в дозах до 10 мг (от 0,01 до 30 мг) и после ежедневного приема в дозах до 1,0 мг (от 0,1 до 5 мг). После однократного приема препарата внутрь в дозе 30 мг наблюдалось незначительное дозопропорциональное увеличение значения AUC. При ежедневном приеме в дозах 2,5 мг и 5 мг значение AUC увеличивалось 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 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.

Фармакокинетика в особых случаях

Фармакокинетические параметры летрозолоа не зависят от возраста.

Почечная недостаточность

В исследованиях у женщин добровольцев в постменопаузе с нарушением функции почек различной степени (суточный клиренс креатинина 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 летрозолоа. С учетом вышесказанного не требуется коррекции дозы препарата у пациенток с нарушением функции почек (при клиренсе креатинина ≥ 10 мл/мин). Данные о применении летрозолоа 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 (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 нарушением функции печени тяжелой степени (класс С по классификации Чайлд-Пью) отмечено увеличение AUC и $T_{1/2}$ на соответственно 95 % и 187 % относительно здоровых добровольцев. Таким образом, при нарушении функции печени тяжелой степени у

пациенток с раком молочной железы ожидается увеличение системной экспозиции летрозол. 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.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Ядро таблетки

Лактозы моногидрат

Целлюлоза микрокристаллическая

Карбоксиметилкрахмал натрия

Кремния диоксид коллоидный

Магния стеарат

Пленочная оболочка

Гипромеллоза

Макрогол

Тальк

Титана диоксид

Краситель железа оксид желтый

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

Первичная упаковка лекарственного препарата

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

По 10, 14, 28, 30, 60 и 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 лекарственного препарата

По 1, 3, 6 или 10 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона для потребительской тары. На пачку может наклеиваться самоклеящаяся этикетка с маркировкой из бумаги этикеточной или писчей или из полимерных материалов.

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). На короб наклеивают самоклеящуюся этикетку с маркировкой из бумаги этикеточной или писчей или из полимерных материалов.

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

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

АО «Фармасинтез-Норд»

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

Тел.: +7 (812) 240-45-15

Адрес электронной почты: info-psn@pharmasyntez.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

АО «Фармасинтез-Норд»

194356, г. Санкт-Петербург, дорога в Каменку, д.74, лит. А

Тел.: 8-800-100-15-50

www.pharmasyntez.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

**9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЕ РЕГИСТРАЦИИ,
ПЕРЕРЕГИСТРАЦИЯ)**

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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