

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

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

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: летрозол.

Каждая таблетка содержит 2,5 мг летрозола.

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

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой темно-желтого с коричневатым оттенком цвета, с фаской и гравировкой «Н» на одной стороне таблетки и «5» на другой. На поперечном разрезе ядро белого цвета.

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

Препарат Летзол показан к применению у взрослых пациентов:

- 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 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 Летзол 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.

При проявлении признаков прогрессирования заболевания прием препарата Летзол следует прекратить.

В неоадъювантном (предоперационном периоде) режиме лечение препаратом Летзол должно продолжаться в течение 4-8 месяцев для достижения оптимального сокращения размеров опухоли. При недостижении адекватного ответа опухоли на лечение прием препарата Летзол должен быть прекращен, необходимо решать вопрос о хирургическом или других видах лечения.

Особые группы пациентов

Пациентки с нарушением функции печени

При нарушениях функции печени легкой и средней степени тяжести коррекции дозы препарата Летзол не требуется (класс А или В по шкале Чайлд-Пью). Данных о применении у пациенток с тяжелыми 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) коррекции дозы препарата не требуется. Данных о применении у пациенток с клиренсом креатинина < 10 мл/мин недостаточно.

Пациентки пожилого возраста

У пациенток пожилого возраста коррекция дозы препарата Летзол не требуется.

Дети

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

Способ применения

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 из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Гормональный репродуктивный статус, включая менопаузу.
- Беременность, период грудного вскармливания (см. раздел 4.6).
- Детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

Следует соблюдать осторожность при применении летрозола у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (класс С по шкале Чайлд Пью), тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина менее 10 мл/мин).

Особые указания

Нарушение функции почек

Нет данных о применении летрозола у пациенток с клиренсом креатинина менее 10 мл/мин. Перед началом применения препарата Летзол 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 ЛГ, ФСГ и/или эстрадиола. Применение препарата возможно только у пациенток с подтвержденным стабильным постменопаузальным гормональным статусом.

Фертильность

Фармакологическим следствием применения препарата является уменьшение секреции эстрогена посредством ингибирования ароматазы. У пациенток в пременопаузе 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.

Лекарственное взаимодействие

Рекомендуется избегать одновременного применения препарата Летзол с тамоксифеном, другими антиэстрогенными и эстрогенсодержащими препаратами, поскольку перечисленные средства могут ослаблять фармакологическое действие летрозола (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

Препарат Летзол содержит лактозу. 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 летрозола могут оказывать влияние лекарственные препараты, воздействующие на данные изоферменты.

Метаболизм летрозола мало чувствителен к изоферменту CYP3A4, так как 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 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 чистоты возникновения 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, введение 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. 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. Препарат Летзол противопоказан для применения при беременности.

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 нежелательные реакции препарата, такие как общая слабость, головокружение и сонливость, могут влиять на способность выполнения потенциально опасных видов деятельности, требующих концентрации внимания и скорости 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 одной трети пациенток, получавших препарат при метастатических формах рака молочной железы и в качестве неоадъювантной 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

Ниже приведены и распределены по частоте нежелательные реакции, наблюдавшиеся в ходе клинических исследований и при применении препарата в пострегистрационном периоде. Категории частоты распределены следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\ 000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10\ 000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Системно-органный класс	Нежелательная реакция	Частота
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
	тревожность (включая нервозность), раздражительность	нечасто
нарушения со стороны нервной системы	головная боль, головокружение, вертиго	часто
	сонливость, бессонница, нарушение памяти, нарушение чувствительности (включая парестезию, гипестезию), дисгвезия, эпизоды нарушения 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, ишемическая болезнь сердца (включая впервые выявленную или ухудшение течения имеющейся стенокардии, стенокардию, требующую хирургического вмешательства, инфаркт миокарда, ишемию миокарда)	нечасто

нарушения со стороны сосудов	приступообразные ощущения жара («приливы»)	очень часто
	повышение артериального давления (АД)	часто
	тромбофлебит (включая тромбофлебит поверхностных и глубоких вен)	нечасто
	эмболия легочной артерии, тромбоз артерии, 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, боли в животе	часто
	стоматит, сухость во рту	нечасто
нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	повышение активности «печеночных» ферментов, гипербилирубинемия, желтуха	нечасто
	гепатит	очень редко
нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	гипергидроз	очень часто
	алопеция, сухость кожи, кожная сыпь (включая эритематозную, макулопапулезную, псориазiformную и везикулярную)	часто
	кожный зуд, крапивница	нечасто

	ангионевротический отек, частота	
	синдром Лайелла (токсический эпидермальный некролиз), синдром Стивенса-Джонсона (злокачественная полиморфная экссудативная эритема)	неизвестна
нарушения со стороны мышечной, скелетной 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, боль в молочных железах, сухость вульвы и влагалища	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, нечасто	
	сухость слизистых оболочек, ощущение жажды, лихорадка	
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, таких как головокружение и вертиго)	часто

* нежелательные реакции, выявленные в метастатическом периоде

Описание отдельных нежелательных реакций

Нарушения со стороны сердца

Дополнительно к вышеперечисленным НЯ при адъювантной терапии препаратом летрозол 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 %).

Побочные реакции 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

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения Российской Федерации

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

Тел.: +7 (800) 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:
<http://www.roszdravnadzor.gov.ru>

4.9. Передозировка

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

Лечение

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

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

Противоопухолевое средство – эстрогенов синтеза ингибитор.

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 – геном цитохрома P450. Блокирует синтез эстрогенов во всех тканях.

Фармакодинамические эффекты

У здоровых женщин в постменопаузе при приеме летрозола однократно в дозах 0,1 мг, 0,5 мг и 2,5 мг отмечено 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 летрозола в суточной дозе от 0,1 мг до 5 мг приводит к снижению концентрации эстрадиола, эстрона и эстрона сульфата в плазме крови на 75-95 % от исходного уровня. При применении в дозе 0,5 мг и выше показатели концентрации эстрона и эстрона 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 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 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 летрозола 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

летрозол 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 абсорбции. Среднее значение времени достижения максимальной концентрации летрозол в крови (T_{max}) составляет 1 час при приеме летрозол 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 летрозол (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.

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 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 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 неустановленных 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, 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 летрозол.

Линейность (нелинейность)

Фармакокинетика была пропорциональна дозе после однократного приема летрозол 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.

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 летрозол. С учетом вышесказанного не требуется коррекции дозы препарата у пациенток с нарушением функции почек (при клиренсе креатинина ≥ 10 мл/мин). Данные о применении летрозол 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.

Лица пожилого возраста

Фармакокинетические параметры летрозол не зависят от возраста пациента.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Ядро таблетки

Лактозы моногидрат (Pharmatose 200M)

Кроскармеллоза натрия (AC-Di-sol)

Повидон (Plasdone K-29/32)

Кремния диоксид коллоидный (Aerosil 200)

Магния стеарат

Пленочная оболочка (опадрай желтый (03B82401))

Гипромеллоза 6 cP

Титана диоксид

Оксид железа желтый

Макрогол 400

Тальк

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

По 7 или 10 таблеток в блистере Al/Al или в блистере Triplex-Al.

По 4 блистера по 7 таблеток с инструкцией по применению в пачке из картона.

По 3 или 6 блистеров по 10 таблеток с инструкцией по применению в пачке из картона.

При упаковке на ООО «МАКИЗ-ФАРМА», Россия

По 4 блистера по 7 таблеток вместе с инструкцией по применению в пачке из картона.

По 3 или 6 блистеров по 10 таблеток вместе с инструкцией по применению в пачке из картона.

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

Индия

Хетеро Лабс Лимитед,

«Хетеро Корпорейт», 7-2-A2, Индастриал Эстейтс, Санат Нагар, Хайдарабад – 500018, Телангана, Индия

Телефон: +91-40-23704923/24/25

Электронная почта: contact@hetero.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

Московское представительство компании «Хетеро Лабс Лимитед», Индия

109029, г. Москва, Автомобильный проезд, д. 6, стр. 5

Тел.: +7 (495) 981-00-88

Эл. почта: DrugSafety-Russia@hetero.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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