

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ЛОРЕТА, 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 (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 с гравировкой «L900» на одной стороне таблетки и «2.5» на другой. На поперечном разрезе ядро белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат показан для терапии:

- 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 неадъювантной терапии при противопоказаниях к химиотерапии и отсутствии необходимости в экстренном хирургическом

вмешательстве.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Рекомендуемая доза: по 2,5 мг один раз в сутки, ежедневно, длительно.

В случае пропуска дозы ее необходимо 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, так как превышение суточной дозы 2,5 мг приводит к усилению системных нежелательных реакций препарата.

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 ЛОРЕТА 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.

Особые группы пациентов

Пациентки в возрасте ≥ 65 лет

У пациенток пожилого возраста коррекция дозы препарата ЛОРЕТА 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 тяжести коррекции дозы препарата ЛОРЕТА 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.

Способ применения

Препарат принимают внутрь, независимо от приема пищи.

4.3. Противопоказания

- Повышенная чувствительность к летрозолу и/или 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

Нарушение функции почек

Нет данных о применении препаратов летрозоло у пациенток с клиренсом креатинина менее 10 мл/мин. Перед началом применения препарата ЛОРЕТА 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 летрозоло 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 препарата летрозоло (см. раздел 4.8 «Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани»), 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.

Фертильность

Фармакологическим следствием применения препарата является уменьшение секреции эстрогена посредством ингибирования ароматазы. У пациенток в менопаузе 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 ЛОРЕТА с тамоксифеном, другими антиэстрогенными и эстрогенсодержащими препаратами, поскольку перечисленные средства могут ослаблять фармакологическое действие летрозолола (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

Лактоза

Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы лопарей или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать препарат ЛОРЕТА из-за наличия лактозы моногидрата в составе вспомогательных веществ.

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 фермента 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 летрозол, 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 летрозол; для изофермента CYP2A6 индукторы неизвестны.

Одновременное применение препарата летрозол (в дозе 2,5 мг) и тамоксифена в дозе 20 мг/сут приводит к снижению концентрации летрозол в сыворотке крови в среднем на 38%. В клинических исследованиях при применении летрозол во второй линии терапии для лечения рака молочной железы не отмечено увеличения терапевтического эффекта и частоты возникновения нежелательных реакций (НР) летрозол при его применении непосредственно после приема тамоксифена. Механизм данного лекарственного взаимодействия неизвестен.

Влияние летрозол 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 летрозол 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 летрозол 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

Контрацепция у мужчин и женщин

Пациенток с сохраненным репродуктивным потенциалом, в том числе пациенток в перименопаузальном периоде и в раннее постменопаузальном периоде, следует информировать о необходимости адекватной контрацепции до установления стабильного постменопаузального гормонального статуса.

Беременность

В исследованиях у животных летрозол продемонстрировал эмбрио- 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 нежелательные реакции препарата, такие как общая слабость, головокружение и сонливость, могут влиять на способность выполнения потенциально опасных видов деятельности, требующих концентрации внимания и быстрых реакций.

В этой связи следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и механизмами.

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

4.8. Нежелательные реакции

Резюме нежелательных реакций

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

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

Частоту возникновения нежелательных реакций классифицировали как: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно). В пределах каждой частотной категории НР распределены в порядке уменьшения частоты встречаемости.

Инфекции и инвазии: нечасто - инфекции мочевыводящих путей.

Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы): нечасто - боль в области опухоли*.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: нечасто - лейкопения.

Нарушения со стороны иммунной системы: частота неизвестна - анафилактические реакции.

Нарушения метаболизма и питания: очень часто - гиперхолестеринемия; часто - снижение аппетита, повышение аппетита.

Психические расстройства: часто - депрессия; нечасто - тревожность (включая нервозность), раздражительность.

Нарушения со стороны нервной системы: часто - головная боль, головокружение, вертиго; 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.

Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки: очень часто - гипергидроз; часто

- алоpecia, сухость кожи, кожная сыпь (включая эритематозную, макулопапулезную, псориазическую сыпь и везикулярную); нечасто - кожный зуд, крапивница; частота неизвестна - ангионевротический отек, синдром Лайелла (токсический эпидермальный некролиз), синдром Стивенса-Джонсона (злокачественная полиморфная экссудативная эритема).

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: очень часто - артралгия; часто - миалгия, боль в костях, остеопороз, переломы костей, артрит, боль в спине; нечасто - тендинит, включая теносиновит; редко - разрыв сухожилия; частота неизвестна - синдром «щелкающего» пальца.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: нечасто - поллакиурия.

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез: часто - вагинальное кровотечение; нечасто - выделения из влагалища, сухость вульвы и влагалища, боль в молочных железах.

Общие нарушения и реакции в месте введения: 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.

Лабораторные и инструментальные данные: часто - увеличение массы тела; нечасто - уменьшение массы тела.

*- нежелательные реакции, выявленные в метастатическом периоде.

Травмы, интоксикации и осложнения процедур: часто - падение (в некоторых случаях падение являлось следствием других нежелательных явлений (НЯ), таких как головокружение и вертиго).

Описание отдельных нежелательных реакций

Нарушения со стороны сердца

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

Нежелательные реакции 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 (Росздравнадзор)

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

Телефон: 8 (800) 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru или npr@roszdravnadzor.gov.ru

Интернет-сайт: <https://roszdravnadzor.gov.ru>

4.9. Передозировка

Имеются отдельные сообщения о случаях передозировки препаратами летрозола. 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 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 адренокортикотропного 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 минералкортикостероидов 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 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 скорости всасывания расцениваются как не имеющие клинического значения, поэтому летрозол можно принимать независимо от приема пищи.

Распределение

Связь летрозола с белками плазмы крови составляет приблизительно 60% (преимущественно с альбумином – 55%). Концентрация летрозола в эритроцитах составляет около 80% от таковой в плазме крови. 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 неуставовленных 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 неуставовленных 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 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 летрозола 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 летрозола не зависят от возраста.

Нарушение функции почек

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 системой экспозиции летрозоло. С учетом вышесказанного не требуется коррекции дозы препарата у пациенток с нарушением функции почек (при клиренсе креатинина ≥ 10 мл/мин). Данные о применении летрозоло у пациенток с нарушением функции почек тяжелой степени с клиренсом креатинина < 10 мл/мин ограничены.

Нарушение функции печени

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 летрозоло. 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 летрозоло.

5.3. Данные доклинической безопасности

В ходе различных доклинических исследований безопасности, проведенных на стандартных видах животных, не выявлено признаков системной токсичности или токсического действия на органы-мишени.

Летрозол продемонстрировал низкую степень острой токсичности у грызунов, получавших до 2000 мг/кг. У собак летрозол вызывал признаки умеренной токсичности в дозе 100 мг/кг.

В исследованиях токсичности многократного введения препарата крысам и собакам на протяжении до 12 месяцев основные наблюдаемые результаты можно отнести к фармакологическому действию препарата. Уровень, не вызывающий нежелательных эффектов, составил 0,3 мг/кг у обоих видов.

Пероральное введение летрозолола самкам крыс приводило к снижению спаривания и частоты наступления беременности, а также увеличению предимплантационных потерь. Исследования мутагенного потенциала летрозолола как *in vitro*, так и *in vivo* не выявили признаков генотоксичности.

В ходе 104-недельного исследования канцерогенности препарата на крысах у самцов крыс не было отмечено никаких опухолей, связанных с лечением. У самок крыс было обнаружено снижение частоты доброкачественных и злокачественных опухолей молочной железы при всех дозах летрозолола.

В ходе 104-недельного исследования канцерогенности препарата у самцов мышей не было выявлено опухолей, вызванных вводимым препаратом. У самок мышей при всех тестируемых дозах летрозолола наблюдалось дозозависимое увеличение частоты доброкачественных гранулезно-тека-клеточных опухолей яичников. Считается, что эти опухоли связаны с фармакологическим ингибированием синтеза эстрогена и могут быть вызваны повышением уровня ЛГ в результате снижения уровня циркулирующего эстрогена.

Летрозол оказывал эмбриотоксическое и фетотоксическое действие на беременных крыс и кроликов после перорального приема в клинически значимых дозах. У крыс, у которых были живые плоды, наблюдалось увеличение частоты пороков развития плода, включая куполообразную головку и сращение шейных/центральных позвонков. У кроликов не наблюдалось повышения частоты пороков развития плода. Неизвестно, является ли это непрямым следствием фармакологических свойств (ингибирование биосинтеза эстрогена) или непосредственным эффектом самого летрозолола.

Доклинические сведения, полученные в результате исследований на животных, были ограничены наблюдениями, связанными с признанным фармакологическим действием, что является единственным опасением в отношении безопасности при применении у человека.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Ядро таблетки

Лактозы моногидрат

Целлюлоза микрокристаллическая

Крахмал кукурузный прежелатинизированный

Карбоксиметилкрахмал натрия

Магния стеарат

Кремния диоксид коллоидный

Оболочка

Опадрай желтый (03F32518) (макрогол 8000, тальк, гипромеллоза, титана диоксид (Е 171), краситель железа оксид желтый (Е 172)).

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 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку (блистер) из ПВХ/алюминиевой фольги. По 3, 6, 9 или 12 блистеров вместе с инструкцией по медицинскому применению упакованы в картонную пачку.

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

ООО «Аспектус фарма»

142717, Московская обл., г. о. Ленинский, п. Развилка. тер. Квартал 1, влд. 9.

тел./факс: +7 (495) 660-94-76

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Аспектус фарма»

142717, Московская обл., г. о. Ленинский, п. Развилка. тер. Квартал 1, влд. 9.

тел./факс: +7 (495) 660-94-76, +7 (916) 205-06-04

электронная почта: safety@aspectus-pharma.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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