

Инструкция по медицинскому применению

Летромаст™
Letromast™

Международное непатентованное название: Letrozole

Состав

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

Активное вещество: летрозол 2,5 мг

Вспомогательные вещества: крахмал кукурузный, лактозы моногидрат (Pharmatose 200M), карбоксиметилкрахмал натрия (Primogel), целлюлоза микрокристаллическая (Vivarup PH 102), магния стеарат, Opadry II желтый (85F22138).

Описание

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, желтого цвета, круглые, двояковыпуклые.

Фармакотерапевтическая группа

Противоопухолевое средство, нестероидный ингибитор ароматазы.

Код АТХ: L02BG04

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Устранение опосредованной эстрогенами стимуляции роста является предпосылкой для ответа опухоли в случаях, когда рост тканей опухоли зависит от наличия эстрогенов. У женщин в постменопаузе эстрогены образуются преимущественно из фермента ароматазы, которая преобразует андрогены (прежде всего, андростендион и тестостерон) в эстрон (E1) и эстрадиол (E2). По этой причине подавление биосинтеза эстрогена в периферических тканях и тканях самой опухоли может быть достигнуто за счет специфического ингибирования ароматазы.

Летрозол является нестероидным ингибитором ароматазы путем конкурентного связывания с гемом цитохрома P450 ароматазы, вызывая снижение биосинтеза эстрогенов во всех тканях.

Фармакокинетика

Общие свойства

Летромаст™ (летрозол) - нестероидный ингибитор ароматазы и противоопухолевое средство.

Летрозол - желтовато-белый кристаллический порошок, хорошо растворим в дихлорметане и мало растворим в этаноле; практически нерастворим в воде.

Всасывание

Летрозол быстро и полностью всасывается в желудочно-кишечном тракте (средняя абсолютная биодоступность - 99,9%). Прием пищи незначительно снижает скорость абсорбции (среднее значение T_{max} - 1 час при приеме препарата натощак и 2 часа при приеме с пищей;

среднее значение C_{max} - $129 \pm 20,3$ нмоль/л при приеме натощак и $98,7 \pm 18,6$ нмоль/л при приеме с пищей), однако степень абсорбции летрозола [AUC (площадь под кривой)] не изменяется.

Небольшое воздействие на скорость абсорбции не считается клинически значимым, поэтому летрозол можно принимать независимо от приема пищи.

Распределение

Связывание летрозола с белками плазмы составляет приблизительно 60%, в основном с альбумином (55%). Концентрация летрозола в эритроцитах составляет приблизительно 80% концентрации плазмы. После приема 2,5 мг ^{14}C -меченого летрозола приблизительно 82% радиоактивности в плазме соответствовало неизмененному веществу, поэтому системное воздействие его метаболитов небольшое. Летрозол быстро и интенсивно распределяется в тканях. Кажущийся объем распределения в состоянии равновесия составляет приблизительно $1,87 \pm 0,47$ л/кг.

Биотрансформация (метаболизм)

Метаболический клиренс фармакологически неактивного метаболита карбинол является основным путем выведения летрозола ($CL_m=2,1$ л/час.), но он является относительно замедленным по сравнению с кровотоком в печени (около 90 л/час). Было обнаружено, что изоферменты CYP3A4 и CYP2A6 цитохрома P450 (CYP) обладали способностью превращать летрозол в этот метаболит.

Выведение

Образование неопределенных, реже встречающихся метаболитов и непосредственное выведение через почки и с калом играет всего лишь незначительную роль в общей элиминации летрозола. В течение двух недель после приема 2,5 мг ^{14}C -меченого летрозола у здоровых женщин-добровольцев в постменопаузе $88,2 \pm 7,6\%$ радиоактивности обнаруживалось в моче и $3,8 \pm 0,9\%$ - в кале. По меньшей мере 75% радиоактивности, обнаруживаемой в моче через 216 часов ($84,7 \pm 7,8\%$ дозы), причислялось к глюкурониду карбинолового метаболита, около 9% - к двум неопределенным метаболитам и 6% - к неизмененному летрозолю.

Кажущийся конечный период полувыведения из плазмы составляет приблизительно 2 дня. После применения в течение суток 2,5 мг состояние равновесной концентрации достигается через 2-6 недель.

Показания к применению

- Адювантная терапия ранней стадии рака молочной железы с положительными гормональными рецепторами [эстрогенами (ER) и/или прогестеронами (PR)] у женщин в постменопаузе.

- Продленная адъювантная терапия ранней стадии рака молочной железы с положительными гормональными рецепторами [эстрогенами (ER) и/или прогестеронами (PR)] у женщин в постменопаузе после завершения стандартной терапии тамоксифеном (в течение 5 лет).

- Терапия первой линии местно-распространенного и метастатического рака молочной железы с положительными гормональными рецепторами [(ER) и/или (PR) или неизвестным гормональным статусом у женщин в постменопаузе.

- Терапия рака молочной железы, рецидивирующего или прогрессирующего после терапии тамоксифеном у женщин в постменопаузе.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к летрозолю или к какому-либо из компонентов препарата.

Пременопаузальный эндокринный статус.

Беременность и период лактации (кормления грудью).

Особые указания

Почечная недостаточность

Исследования по применению летрозола у пациентов с клиренсом креатинина менее 10 мл/мин не проводились. У таких пациентов перед началом применения препарата следует тщательно изучить соотношение потенциальный риск/польза.

Печеночная недостаточность

У пациентов с печеночной недостаточностью тяжелой степени (степень С по классификации Чайлд-Пью) системное воздействие и период полувыведения были приблизительно в 2 раза выше, чем у здоровых добровольцев. По этой причине такие пациенты должны находиться под тщательным наблюдением.

Воздействие на кости

При использовании препарата Летромаст™ сообщалось об остеопорозе и/или переломах костей, поэтому во время лечения летрозолом рекомендуется осуществлять контроль развития остеопороза.

Вспомогательные вещества

Таблетки препарата Летромаст™ содержат лактозу, поэтому пациентам с редкой наследственной формой непереносимости галактозы, дефицитом лактазы Лаппа или глюкозо-галактозной мальабсорбцией данный лекарственный препарат принимать не следует.

Дополнительные данные, связанные со специальными группами больных

Почечная/печеночная недостаточность

При печеночной или почечной недостаточности (клиренс креатинина ≥ 10 мл/мин) не требуется коррекции дозы, однако при тяжелой печеночной недостаточности (степень С по классификации Чайлд-Пью) требуется тщательный врачебный контроль.

Педиатрическая группа

Препарат не применяется у детей.

Гериатрическая группа

У пациенток пожилого возраста коррекции дозы не требуется.

Применение во время беременности и в период лактации

Беременность (Категория D)

Противопоказано применение препарата при беременности.

Лактация

Противопоказано применение препарата в период лактации.

Влияние на способность управления транспортными средствами и другими потенциально опасными механизмами

При использовании препарата сообщалось о таких побочных эффектах, как общая слабость, головокружение, в некоторых случаях – сонливость. Ввиду того, что они могут негативно влиять на способность пациентов к выполнению потенциально опасных видов деятельности, требующих повышенной концентрации внимания и быстрой психомоторных реакций, следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и работе с механизмами.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Клинические исследования показали, что при одновременном применении летрозола с циметидином и варфарином клинически значимого взаимодействия не наблюдается.

При обзоре данных клинических исследований не обнаружилось никаких клинически значимых взаимодействий летрозола с другими лекарственными средствами, которые обычно назначаются.

В настоящее время нет клинического опыта относительно применения летрозола в комбинации с другими противоопухолевыми средствами.

Летрозол *in vitro* подавляет активность изофермента CYP2A6 и умеренно - изофермента CYP2C19 цитохрома P450 (CYP), однако следует учитывать, что изофермент CYP2A6 не играет существенной роли в метаболизме лекарственных средств. В экспериментальных исследованиях *in vitro* было показано, что летрозол в концентрациях, приблизительно в 100 раз превышающих равновесную концентрацию в плазме (C_{50}), несущественно ингибирует метаболизм диазепам (субстрата изофермента CYP2C19). Таким образом, клинически значимое взаимодействие с изоферментом CYP2C19 маловероятно. Тем не менее, следует соблюдать осторожность при одновременном применении летрозола с лекарственными средствами, которые метаболизируются главным образом при участии вышеуказанных изоферментов и имеют узкий терапевтический индекс.

Способ применения и дозы

Препарат принимают внутрь, независимо от приема пищи, запивая небольшим количеством воды, один раз в день, предпочтительно в одно и то же время.

Не следует применять препарат без консультации с врачом. Если нет иных рекомендаций, используется нижеследующий режим дозирования.

Рекомендуемая доза препарата Летромаст™ составляет 2,5 мг 1 раз/сут, ежедневно. Продленная адъювантная терапия продолжается в течение 5 лет или до рецидива.

При метастазирующей опухоли лечение препаратом следует продолжать до тех пор, пока очевидно прогрессирование опухоли.

У пациенток пожилого возраста коррекции дозы препарата не требуется.

Побочное действие

Побочные реакции, о которых сообщалось в клинических и постмаркетинговых исследованиях по применению летрозола, перечислены ниже (в зависимости от частоты возникновения).

Частота возникновения: очень часто ($\geq 1/10$); часто (от $\geq 1/100$ до $<1/10$); нечасто (от $\geq 1/1000$ до $<1/100$); редко (от $\geq 1/10000$ до $<1/1000$); очень редко ($<1/10000$); с неизвестной частотой (не может быть оценена на основе имеющихся данных).

Инфекции и инвазии

нечасто: инфекции мочевыводящих путей.

Доброкачественные и злокачественные новообразования (включая кисты и полипы)

нечасто: боли в опухолевых очагах

Со стороны кроветворной и лимфатической системы

нечасто: лейкопения.

Со стороны обмена веществ и питания

часто: анорексия, повышение аппетита, гиперхолестеринемия, увеличение массы тела;

нечасто: генерализованные отеки, снижение массы тела.

Со стороны психики

часто: депрессия;

нечасто: тревожность (включая нервозность и раздражительность)

Со стороны нервной системы

часто: головная боль, головокружение;

нечасто: сонливость, бессонница, ухудшение памяти, дизестезия (включая парестезию и гипестезию), нарушение вкуса, нарушения мозгового кровообращения, синдром запястного канала;

Со стороны органа зрения

нечасто: катаракта, раздражение глаз, нечеткость зрения.

Со стороны сердечно-сосудистой системы

нечасто: сердцебиение, тахикардия, тромбоз (включая тромбоз поверхностных и глубоких вен), ИБС (тромбоз эмболия, стенокардия, инфаркт миокарда, сердечная недостаточность);

редко: эмболия легочной артерии, тромбоз артерий, инсульт.

Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

нечасто: одышка, кашель.

Со стороны пищеварительной системы

часто: тошнота, рвота, диспепсия, запор, диарея

нечасто: боли в эпигастриальной области, стоматит, сухость во рту

Со стороны гепатобилиарной системы

нечасто: повышение уровня ферментов печени;

очень редко: гепатит.

Со стороны кожи и подкожной клетчатки

часто: алопеция, повышенная потливость, сыпь (включая эритематозную, макуло-папулезную, псориазоформную, везикулярную сыпь);

нечасто: сухость кожи, крапивница;

очень редко: ангионевротический отек, анафилактические реакции, токсический эпидермальный некролиз, многоформная эритема.

Со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани

очень часто: артралгия;

часто: миалгия, боли в костях, остеопороз, переломы костей;

нечасто: артрит;

с неизвестной частотой: синдром пальца "на спусковом крючке" (триггерный палец).

Со стороны почек и мочевыводящих путей

нечасто: учащенное мочеиспускание.

Со стороны репродуктивной системы и молочной железы

нечасто: вагинальное кровотечение, выделение из влагалища, сухость влагалища, боль в молочных железах.

Общие расстройства и местные реакции

очень часто: ощущение жара (приливы);

часто: повышенная утомляемость (включая астению и недомогание), периферические отеки;

нечасто: гипертермия, сухость слизистых оболочек, жажда.

При появлении нежелательных эффектов обращайтесь к врачу.

Передозировка

Сообщалось о единичных случаях передозировки препарата Летромаст™.

Какие-либо специфические методы лечения при передозировке неизвестны; показана симптоматическая и поддерживающая терапия.

Форма выпуска

Летромаст™ 2,5 мг таблетки, покрытые пленочной оболочкой, по 15 таблеток в блистерах. 2 блистера (30 таблеток, покрытых пленочной оболочкой) в комплекте с инструкцией по применению упакованы в картонную коробку.

Условия хранения

Хранить при комнатной температуре не выше 25 °С, в оригинальной упаковке и недоступном для детей месте.

Условия отпуска из аптек

Группа II фармацевтического продукта - Отпускается по рецепту №3

Срок годности

2 года.

Не использовать после истечения срока годности.

Владелец регистрации

Дэва Холдинг А. Ш.

Халкалы Меркез Мах.,

Басын Экспресс Джад, №1

34303 Кючуккемдже/Стамбул/Турция

Производитель

Дэва Холдинг А. Ш.

Черкезкой Организе Санайи Бельгеси,

Ататюрк Мах., Фатих Бульвары №26

Капаклы/Текирдаг/Турция

\

