

## ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

### Летрозол

**Регистрационный номер:** ЛП – 001757

**Торговое название:** Летрозол

**Международное непатентованное название:** летрозол

**Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой

#### **Состав:**

В одной таблетке содержится:

*Активное вещество:* летрозол 2,5 мг

*Вспомогательные вещества:* лактозы моногидрат (Flowlac 100) - 89,5 мг, кроскармеллоза натрия (АС-Di-sol) - 2,0 мг, повидон (Plasdone K-29/32) - 3,0 мг, кремния диоксид коллоидный (Aerosil 200) - 2,0 мг, магния стеарат - 1,0 мг.

*Состав оболочки: Опадрай желтый 03В82401:* гипромеллоза 6 сР - 1,44 мг, титана диоксид - 0,38 мг, оксид железа желтый - 0,264 мг, макрогол 400 - 0,192 мг, тальк-0,12 мг.

#### **Описание**

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

**Фармакотерапевтическая группа:** противоопухолевое средство.

**Код АТХ:** L02BG04

#### **Фармакологические свойства:**

##### **Фармакодинамика**

Противоопухолевое средство, нестероидальный селективный ингибитор ароматазы - фермента синтеза эстрогенов, оказывает антиэстрогенное действие. Активность ароматазы снижается из-за конкурентного связывания с протетической частью (гемом) цитохрома Р450 (субъединицей этого фермента). У женщин в постменопаузе эстрогены образуются преимущественно при участии фермента ароматазы, который превращает андрогены, синтезирующиеся в надпочечниках (в первую очередь андростендион и тестостерон), в эстрон и эстрадиол.

Ежедневное введение пациенткам в постменопаузе в дозе 0,1 - 5 мг/сут приводит к снижению концентрации эстрадиола, эстрона и эстрона сульфата в плазме на 75-95% от исходного содержания; низкая концентрация эстрогенов поддерживается на протяжении лечения у всех пациенток. У женщины при эстрогензависимых злокачественных опухолях молочной железы, развившихся в период менопаузы, препарат, снижая концентрацию циркулирующих эстрогенов и подавляя их синтез в опухолевой ткани, приводит к регрессии опухолей (в 23% случаев) и уменьшению числа рецидивов и смертности. Обладая высокой специфичностью в отношении фермента ароматазы, не вызывает нарушений синтеза стероидных гормонов в надпочечниках.

Летрозол может применяться при неэффективности тамоксифена у женщин в постменопаузе.

##### **Фармакокинетика**

Абсорбция - высокая (пища замедляет скорость всасывания); биодоступность - 99,9%, связь с белками плазмы - 60% (55% - с альбумином). Концентрация в эритроцитах - 80% от его содержания в плазме. Кажущийся объем распределения в период состояния устойчивого равновесия - около 1,87 л/кг. После ежедневного приема в дозе 2,5 мг/сут равновесная концентрация в крови достигается в течение 2-6 нед. При длительном лечении кумуляции не происходит.

Метаболизм - преимущественно в печени с участием изоферментов цитохрома Р450 с образованием фармакологически неактивного карбинолового производного.

Выведение - преимущественно почками в виде метаболитов, а также через кишечник. Период

полувыведения (T<sub>1/2</sub>) - около 48 ч. Выводится посредством гемодиализа. При почечной и печеночной недостаточности фармакокинетические параметры не изменяются. При умеренно выраженной печеночной недостаточности площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) несколько повышается, но остается в пределах значений, определяемых при нормальной функции печени. При выраженной печеночной недостаточности (класс С по классификации Чайлд-Пьюга) AUC и T<sub>1/2</sub> значительно повышаются, но с учетом хорошей переносимости высоких доз, коррекции дозы не требуется.

### **Показания к применению**

Ранние стадии рака молочной железы у женщин в постменопаузе, клетки которого имеют рецепторы к гормонам (в качестве адъювантной терапии).

Ранние стадии рака молочной железы у женщин в постменопаузе после завершения стандартной адъювантной терапии тамоксифеном (в качестве продленной адъювантной терапии).

Распространенные гормонозависимые формы рака молочной железы у женщин в постменопаузе (терапия 1-й линии).

Распространенные формы рака молочной железы у женщин в постменопаузе (естественной или вызванной искусственно), получавших предшествующую терапию антиэстрогенами.

### **Противопоказания**

Гиперчувствительность к летрозолу или другому компоненту препарата, эндокринный статус, характерный для репродуктивного периода, беременность, период лактации, возраст до 18 лет.

### **С осторожностью**

Выраженная печеночная и почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 10 мл/мин). Дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.

### **Способ применения и дозы**

Внутрь, независимо от приема пищи.

Рекомендуемая доза составляет 2,5 мг] раз в сутки, ежедневно, длительно.

В качестве продленной адъювантной терапии лечение должно продолжаться в течение 5 лет (но не более 5 лет).

При появлении признаков прогрессирования заболевания прием препарата следует прекратить.

У пациенток пожилого возраста, а также при тяжелой почечной/печеночной недостаточности коррекции дозы не требуется, однако, пациентки с тяжелой почечной/печеночной недостаточностью должны находиться под постоянным наблюдением.

### **Побочное действие**

Частота возникновения побочных реакций: “очень часто” - >10%, “часто” - >1-10%, “нечасто” - >0,1% - <1%, “редко” - >0,01-0,1% “очень редко” - <0,01%, включая отдельные сообщения.

*Со стороны органов пищеварения:* часто - тошнота, рвота, диспепсия, запор, диарея; нечасто - абдоминальная боль, стоматит, сухость во рту, повышение активности "печеночных" ферментов, гепатит.

*Со стороны нервной системы:* часто - головная боль, головокружение, депрессия; нечасто - тревога, нервозность, раздражительность, сонливость, бессонница, ухудшение памяти, дизестезия, парестезия, гипестезия, эпизоды нарушения мозгового кровообращения.

*Со стороны органов кроветворения:* нечасто - лейкопения.

*Со стороны сердечно-сосудистой системы:* нечасто - ощущение сердцебиения, тахикардия, тромбоз поверхностных и глубоких вен, повышение артериального давления (АД), ишемическая болезнь сердца (стенокардия, инфаркт миокарда, сердечная недостаточность, тромбоэмболия; редко - эмболия легочной артерии, тромбоз артерий, инсульт,

*Со стороны дыхательной системы:* нечасто - одышка, кашель.

*Со стороны кожи и придатков кожи:* часто - алопеция, повышенная потливость, кожная сыпь (в т.ч. эритематозная, макулопапулезная, везикулезная, псориазоподобная); нечасто - кожный зуд, сухость кожи, крапивница; очень редко - ангионевротический отек, анафилактические реакции, синдром Лайелла, синдром Стивена-Джонсона.

*Со стороны опорно-двигательного аппарата:* очень часто - артралгия; часто - миалгия, оссалгия, остеопороз, переломы костей, нечасто - артрит, синдром запястного канала, синдром щелкающего канала.

*Со стороны органов чувств:* нечасто - катаракта, раздражение глаз, нечеткость зрительного восприятия, нарушение вкуса.

**Со стороны мочевыводящей системы:** нечасто - учащенное мочеиспускание, инфекции мочевыводящих путей.

**Со стороны репродуктивной системы:** нечасто - вагинальные кровотечения, выделения из влагалища, сухость влагалища, боль в молочных железах.

**Прочие:** очень часто - ощущения жара ("приливы"), часто - повышенная утомляемость, астения, недомогание, периферические отеки, повышение/снижение массы тела, гиперхолестеринемия, анорексия, повышение аппетита; нечасто - жажда, гипертермия (пирексия), сухость слизистых оболочек, генерализованные отеки, боли в опухолевых очагах.

### **Передозировка**

Имеются отдельные сообщения о случаях передозировки летрозолом. Показана симптоматическая и поддерживающая терапия. Гемодиализ эффективен.

### **Взаимодействие**

В исследованиях *in vitro* летрозол подавлял активность изоферментов цитохрома P450 - CYP2A6 и CYP2C19 (последнего - умеренно). При решении вопроса о клиническом значении этих данных необходимо учитывать, что изофермент CYP2A6 не играет существенной роли в метаболизме лекарственных средств. Клинически значимые взаимодействия с изоферментом CYP2C19 маловероятны. Тем не менее, следует соблюдать осторожность при совместном применении летрозолом и лекарственных средств, метаболизирующихся преимущественно при участии вышеназванных изоферментов и имеющих узкий терапевтический индекс.

### **Особые указания**

Перед началом лечения рекомендуется изучение эстрогенрецепторного статуса организма.

Целесообразность назначения пациенткам без поражения лимфатических узлов определяется индивидуально: учитываются степень злокачественности, размер опухоли, наличие рецепторов эстрогенов, возраст.

Пациентки с тяжелыми нарушениями функции печени должны находиться под постоянным медицинским наблюдением.

Во время лечения, учитывая потенциальную возможность наступления беременности, женщинам в перименопаузальном и раннем постменопаузальном периоде следует использовать надежные способы контрацепции до установления стабильного постменопаузального гормонального статуса.

В период лечения необходимо воздерживаться от занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенного внимания, быстроты двигательных и психических реакции (в т.ч. от вождения автомобиля или управления механизмами).

### **Форма выпуска**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 2,5 мг.

По 30 таблеток во флакон из полиэтилена высокой плотности. Флакон вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

По 10 таблеток в блистере ПВДХ/А1.

По 3 или 6 блистеров с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

### **Условия хранения**

В сухом, защищенном от света месте, при температуре не выше 25 С. Хранить в недоступном для детей месте.

### **Срок годности 2 года**

Не использовать после срока годности

### **Условия отпуска из аптек**

По рецепту.

### **Производитель**

«Хетеро Драге Лимитед»

22-110, I.D.A., Джидиметла, Хайдарабад-500055. Индия

**Юридический адрес производителя**

«Хетеро Драге Лимитед»

7-2-А2, Индастриал Эстэйтс, Санас Нагар,  
Хайдарабад-500 018, Андхра Прадеш, Индия

**Претензии потребителей направлять в адрес Московского Представительства Хетеро Драге Лимитед (Индия):**

119602, Россия, г. Москва, ул. Никулинская, д. 27, корп. 2

Телефон/факс: +7 (495) 937 85 02