

Летроза



Полезные ссылки:

[Цена в Яндексe](#) [Горздрав](#) [Столички](#) [Апрель](#)
[Госреестр](#) [Википедия](#)
[РЛС VIDAL](#) [Mail.Ru](#) [Drugs.com](#)^{англ}

Форма выпуска:

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой круглые, двояковыпуклые; на изломе - ядро белого или почти белого цвета, окруженное пленкой белого или почти белого цвета.

	1 таб.
летрозол	2.5 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, натрия кроскармеллоза, магния стеарат.

Состав пленочной оболочки: инстакоат (гипромеллоза, макрогол, тальк, титана диоксид).

10 шт. - упаковки безъячейковые контурные из алюминиевой фольги (3) - пачки картонные.

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

Противоопухолевый препарат. Летрозол оказывает антиэстрогенное действие, селективно ингибирует ароматазу (фермент синтеза эстрогенов) путем высокоспецифичного конкурентного связывания с субъединицей этого фермента - гемом цитохрома P450. Блокирует синтез эстрогенов как в периферической, так и в опухолевой тканях. У женщин в постменопаузном периоде эстрогены образуются преимущественно при участии фермента ароматазы, который превращает синтезирующиеся в надпочечниках андрогены (в первую очередь, андростендион и тестостерон) в эстрон и эстрадиол.

Ежедневный прием летрозола в суточной дозе 0.1-5 мг приводит к снижению концентрации эстрадиола, эстрона и эстрона сульфата в плазме крови на 75-95% от исходного содержания. Супрессия синтеза эстрогенов поддерживается на протяжении всего периода лечения.

При применении летрозола в диапазоне доз от 0.1 до 5 мг нарушения синтеза стероидных гормонов в надпочечниках не наблюдается, тест с АКТГ не выявляет нарушений синтеза альдостерона или кортизола. Дополнительного назначения глюкокортикоидов и минералокортикоидов не требуется.

Блокада биосинтеза эстрогенов не приводит к накоплению андрогенов, являющихся предшественниками эстрогенов. На фоне приема летрозола изменений содержания ЛГ и ФСГ в плазме крови, изменений функции щитовидной железы, изменений липидного профиля, повышения частоты инфарктов миокарда и инсультов отмечено не было.

На фоне лечения летрозолом слабо повышается частота остеопороза (6.9% по сравнению с 5% на плацебо). Однако частота переломов костей у пациенток, получающих летрозол, не отличается от таковой у здоровых людей того же возраста.

Адъювантная терапия летрозолом ранних стадий рака молочной железы снижает риск рецидивов, увеличивает выживаемость без признаков заболевания в течение 5 лет, снижает риск развития вторичных опухолей.

Продленная адъювантная терапия летрозолом снижает риск рецидивов на 42%. Достоверное преимущество по выживаемости без признаков заболевания в группе летрозолола отмечалось вне зависимости от вовлеченности лимфатических узлов. Лечение летрозолом снижает смертность пациенток с вовлечением лимфатических узлов на 40%.

Фармакокинетика

Всасывание

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 летрозолола в крови (ТС_{max}) составляет 1 час при приеме летрозолола натощак и 2 часа - при приеме с пищей; среднее значение максимальной концентрации (С_{max}) составляет 129±20,3 нмоль/л при приеме натощак и 98,7±18,6 нмоль/л - при приеме с пищей, однако степень всасывания летрозолола (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 летрозолола с белками плазмы крови составляет приблизительно 60% (преимущественно с альбумином - 55%). Концентрация летрозолола в эритроцитах составляет около 80% от таковой в плазме крови. Кажущийся объем распределения в равновесном состоянии составляет около 1,87±0,47 л/кг. Равновесная концентрация достигается в течение 2-6 недель ежедневного приема суточной дозы 2,5 мг. Фармакокинетика нелинейна. Кумуляции при длительном применении не отмечено.

Летрозол в значительной степени подвергается метаболизму под действием изоферментов CYP3A4 и CYP2A6 цитохрома P450 с образованием фармакологически неактивного карбинолового соединения.

Выведение

Выводится преимущественно почками в виде метаболитов, в меньшей степени - через кишечник. Конечный период полувыведения (T_{1/2}) составляет 48 ч.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

Фармакокинетические параметры летрозолола не зависят от возраста пациента.

При почечной недостаточности фармакокинетические параметры не изменяются.

При умеренно выраженном нарушении функции печени (Child-Pugh B) средние величины AUC хотя и выше на 37%, но остаются в пределах того диапазона значений, которые отмечаются у лиц без нарушений функции печени. У больных с циррозом печени и тяжелыми нарушениями ее функции (Child-Pugh C) AUC увеличивается на 95% и T_{1/2} на 187%. Однако, учитывая хорошую переносимость высоких доз препарата (5-10 мг/сут) в этих случаях необходимости изменять дозу летрозолола нет.

Показания к применению:

- ранние стадии рака молочной железы, клетки которого имеют рецепторы к гормонам, у женщин в постменопаузе, 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 первой линии);
- распространенные формы рака молочной железы у женщин в постменопаузе (естественной или вызванной искусственно), получавших предшествующую терапию антиэстрогенами.

Относится к болезням:

- [Рак](#)

Противопоказания:

- эндокринный статус, характерный для репродуктивного периода;

- беременность;
- период лактации (грудного вскармливания);
- детский и подростковый возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлена);
- повышенная чувствительность к летрозолу или любому другому компоненту препарата.

С *осторожностью*: нет данных о применении летрозола у пациенток с КК менее 10 мл/мин. Перед назначением летрозола таким пациенткам следует тщательно взвесить соотношение между потенциальным риском и ожидаемым эффектом лечения.

Способ применения и дозы:

Препарат принимают внутрь, независимо от приема пищи.

Назначают взрослым. Рекомендуемая доза препарата Летроза составляет 2.5 мг 1 раз/сут, ежедневно, длительно.

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

При появлении признаков прогрессирования заболевания прием препарата Летроза следует прекратить.

У **пациенток пожилого возраста** коррекции дозы препарата Летроза не требуется.

При **нарушениях функции печени и/или почек (КК $\geq$ 10мл/мин)** коррекции дозы препарата не требуется. Тем не менее, при **тяжелых нарушениях функции печени (класс С по шкале Чайлд-Пью)** пациентки должны находиться под постоянным наблюдением.

Побочное действие:

Как правило, побочные реакции были слабо или умеренно выражены и, в основном, связаны с подавлением синтеза эстрогенов.

Определение частоты побочных эффектов: очень часто ($>10\%$), часто (1-10%), иногда (0.1-1%), редко (0.01-0.1%), очень редко ($<0.01\%$), включая отдельные сообщения.

Со стороны пищеварительной системы: часто – тошнота, рвота, диспепсия, запор, диарея; иногда – боли в животе, стоматит, сухость во рту, повышение активности печеночных ферментов.

Со стороны нервной системы: часто – головная боль, головокружение, депрессия; иногда – тревога, нервозность, раздражительность, сонливость, бессонница, ухудшение памяти, дизестезия, парестезия, гипестезия, нарушения вкусового восприятия, эпизоды нарушения мозгового кровообращения.

Со стороны системы кроветворения: иногда – лейкопения.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: иногда – ощущение сердцебиения, тахикардия, тромбоз вен, поверхностных и глубоких вен, повышение АД, ИБС (стенокардия, инфаркт миокарда, сердечная недостаточность), тромбоз артерий; редко – эмболия легочной артерии, тромбоз артерий, инсульт.

Со стороны дыхательной системы: иногда – одышка, кашель.

Дерматологические реакции: часто – алопеция, повышенная потливость, кожная сыпь (включая эритематозную, макуло-папулезную, везикулярную сыпь, псориазоподобные высыпания); иногда – кожный зуд, сухость кожи, крапивница; очень редко – ангионевротический отек, анафилактические реакции.

Со стороны костно-мышечной системы: очень часто – артралгия; часто – миалгия, боли в костях, остеопороз, переломы костей; иногда – артрит.

Со стороны органов чувств: иногда – катаракта, раздражение глаз, затуманивание зрения, нарушение вкусовых ощущений.

Со стороны мочевыделительной системы: иногда – учащенное мочеиспускание, инфекции мочевыводящих путей.

Со стороны репродуктивной системы: иногда – вагинальные кровотечения, выделения из влагалища, сухость влагалища, боль в молочных железах.

Со стороны обмена веществ: часто – увеличение массы тела, гиперхолестеринемия, анорексия, повышение аппетита; иногда – снижение массы тела, жажда.

Прочие: очень часто – приступообразные ощущения жара (приливы); часто - повышенная утомляемость, астения, недомогание, периферические отеки; иногда - увеличение массы тела, гиперхолестеринемия, анорексия, повышение аппетита, гипертермия (пирексия), сухость слизистых оболочек, генерализованные отеки, боли в опухолевых очагах.

Передозировка:

Имеются отдельные сообщения о случаях передозировки летрозола.

Лечение: какие-либо специфические методы лечения передозировки не известны. Показана симптоматическая и поддерживающая терапия. Летрозол выводится из плазмы посредством гемодиализа.

Применение при беременности и кормлении грудью:

Противопоказан при беременности, в период лактации.

Во время терапии летрозолом, учитывая потенциальную возможность наступления беременности, женщинам в перименопаузном и раннем постменопаузном периоде следует использовать надежные способы контрацепции до установления стабильного постменопаузного гормонального уровня.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

При одновременном назначении летрозола с циметидином и варфарином клинически значимого взаимодействия не наблюдается.

Клинического опыта по применению летрозола в комбинации с другими противоопухолевыми средствами в настоящее время не имеется.

Согласно результатам исследований *in vitro* летрозол подавляет активность изоферментов CYP2A6 и CYP2C19 (последнего - умеренно). При решении вопроса о значении этих данных для клиники необходимо учитывать, что изофермент CYP2A6 не играет существенной роли в метаболизме лекарственных препаратов. В экспериментах *in vitro* было показано, что летрозол в концентрациях, в 100 раз превышающих равновесные значения в плазме, не обладает способностью существенно подавлять метаболизм диазепама (субстрата для CYP2C19). Таким образом, клинически значимое взаимодействие с изоферментом CYP2C19 маловероятно. Тем не менее, следует соблюдать осторожность при совместном применении летрозола и препаратов, метаболизирующихся преимущественно при участии вышеуказанных изоферментов и имеющих узкий терапевтический индекс.

Особые указания и меры предосторожности:

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

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Некоторые побочные эффекты препарата, такие как общая слабость и головокружение, могут влиять на способность выполнения потенциально опасных видов деятельности, требующих концентрации внимания и быстрых реакций. Поэтому пациентам следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и механизмами.

При нарушениях функции почек

С осторожностью: нет данных о применении летрозола у пациенток с КК менее 10 мл/мин. Перед назначением летрозола таким пациенткам следует тщательно взвесить соотношение между потенциальным риском и ожидаемым эффектом лечения.

При нарушениях функции печени

При нарушениях функции печени коррекции дозы препарата не требуется. Тем не менее, при тяжелых нарушениях функции печени (класс С по шкале Чайлд-Пью) пациентки должны находиться под постоянным наблюдением.

Применение в пожилом возрасте

У пациенток пожилого возраста коррекции дозы препарата Летроза не требуется.

Применение в детском возрасте

Противопоказан в детском и подростковом возрасте до 18 лет.

Условия хранения:

Список Б. Препарат следует хранить в недоступном для детей, сухом месте при температуре не выше 30°C.

Срок годности:

4 года.

Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

Источник: <http://drugs.thead.ru/Letroza>