Летрозол-Тева



Код АТХ:

- L02BG04

Международное непатентованное название (Действующее вещество):

- Летрозол

Полезные ссылки:

Цена в Яндексе Горздрав Столички Апрель
Госреестр[МНН] Википедия[МНН] Реестр ЕАЭС
РЛС VIDAL Mail.Ru Drugs.com[англ]

Форма выпуска:

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

	1 таб.
летрозол	2.5 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, крахмал кукурузный, гипромеллоза, целлюлоза микрокристаллическая, натрия карбоксиметилкрахмал, кремния диоксид коллоидный, магния стеарат.

Состав пленочной оболочки: опадрай желтый 03B82927 (гипромеллоза, титана диоксид (E171), краситель железа оксид желтый (E172), макрогол 400, тальк).

10 шт. - блистеры (3) - пачки картонные.
14 шт. - блистеры (2) - пачки картонные.

Фармакотерапевтическая группа:

- Противоопухолевые средства

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

Противоопухолевый препарат, ингибитор синтеза эстрогенов.

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 концентраций лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов 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 5.5% на плацебо). Однако частота переломов костей у пациенток, получающих летрозол, не отличается от таковой у здоровых людей того же возраста.

Адьювантная 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 адьювантная терапия летрозолом снижает риск рецидивов на 42%. Достоверное преимущество по выживаемости без признаков заболевания в группе летрозола 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 ЖКТ, средняя биодоступность составляет 99.9%. Прием пищи незначительно снижает скорость абсорбции. Среднее значение времени достижения C_{max} летрозола в крови составляет 1 ч при приеме летрозола натощак и 2 ч - при приеме с пищей; среднее значение C_{max} составляет 129±20.3 нмоль/л при приеме натощак и 98.7±18.6 нмоль/л - при приеме с пищей, однако степень всасывания летрозола (при оценке по AUC) не изменяется. Небольшие изменения в 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. Кажущийся V_d в равновесном состоянии составляет около 1.87±0.47 л/кг. C_{ss} достигается в течение 2-6 недель ежедневного приема суточной дозы 2.5 мг. Фармакокинетика нелинейна. Кумуляции при длительном применении не отмечено.

Метаболизм

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 $T_{1/2}$ составляет 48 ч.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

Фармакокинетические параметры летрозола не зависят от возраста пациента.

При почечной недостаточности фармакокинетические параметры не изменяются. При умеренно выраженном нарушении функции печени (класс В по шкале Чайлд-Пью) 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 (класс С по шкале Чайлд-Пью) 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 летрозола 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 возраст (эффективность и безопасность для детей не установлена);

— повышенная чувствительность к летрозолу или любому другому компоненту препарата.

С *осторожностью* и после тщательного взвешивания соотношения между потенциальным риском и ожидаемым эффектом лечения следует назначать препарат пациенткам с КК менее 10 мл/мин, т.к. нет данных о применении летрозола в этих случаях.

Способ применения и дозы:

Внутрь, независимо от приема пищи.

Рекомендуемая доза препарата Летрозол-Тева для **взрослых** составляет 2.5 мг 1 раз/сут, ежедневно, длительно. В качестве продленной адъювантной терапии лечение должно продолжаться в течение 5 лет (не дольше 5 лет).

При появлении признаков прогрессирования заболевания прием препарата Летрозол-Тева следует прекратить.

У **пациенток пожилого возраста** коррекции дозы препарата Летрозол-Тева не требуется.

При **нарушениях функции печени или почек (КК ≥10 мл/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.

Частота возникновения побочных реакций оценивается следующим образом: возникающие 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 органов кроветворения: иногда - лейкопения.

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

Со стороны дыхательной системы: иногда - одышка, кашель.

Дерматологические реакции: часто - алопеция, повышенная потливость, кожная сыпь (включая эритематозную, макулопапулезную, 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 мочевыводящей системы: иногда - учащенное мочеиспускание, инфекции мочевыводящих путей.

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

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

Передозировка:

Имеются отдельные сообщения о случаях передозировки летрозола.

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:

Противопоказано назначение препарата при беременности и 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.

Согласно результатам исследований in vitro летрозол подавляет активность изоферментов цитохрома P450 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 вышеназванных изоферментов и имеющих узкий терапевтический индекс.

Особые указания и меры предосторожности:

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

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

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

Применение в пожилом возрасте

У **пациенток пожилого возраста** коррекции дозы препарата Летрозол-Тева не требуется.

Применение в детском возрасте

Противопоказание: детский возраст (эффективность и безопасность для детей не установлена).

Условия хранения:

Список Б. Препарат следует хранить в сухом, недоступном для детей месте при температуре не выше 25°С.

Срок годности:

3 года.

Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

Источник: http://drugs.thead.ru/Letrozol-Teva