ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению препарата
ЭКСТРАЗА

Регистрационный номер:
Торговое название: Экстраза
Международное непатентованное название (МНН): летрозол
Лекарственная форма: таблетки покрытые оболочкой.

Состав
Каждая таблетка содержит:
активное вещество: летрозол 2.5 мг;
вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, крахмал кукурузный, целлюлоза микрокристаллическая, натрия карбоксиметилкрахмал, кремния диоксид коллоидный (аэросил), магния стеарат; *состав оболочки* Опадрай II: гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза), титана диоксид, лактоза моногидрат, макрогол (полиэтиленгликоль 4000), железа оксид желтый, краситель хинолиновый желтый, железа оксид черный.

Описание
Таблетки, покрытые оболочкой желтого цвета, круглые двояковыпуклой формы. На поперечном разрезе видны два слоя.

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевое средство, эстрогенов синтеза ингибитор.
Код АТХ: L02BG04

Фармакологические свойства
Фармакодинамика. Летрозол селективно ингибирует ароматазу (фермент синтеза эстрогенов) путем высокоспецифичного конкурентного связывания с субъединицей этого фермента - гемом цитохрома Р450. Блокирует синтез эстрогенов как в периферической, так и в опухолевой тканях.
У женщин в постменопаузальном 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 приводит к снижению концентрации эстрадиола, эстрона и эстрона сульфата в плазме крови на 75-95% от исходного содержания. Нарушение синтеза стероидных гормонов в надпочечниках при этом не наблюдается. Супрессия синтеза эстрогенов поддерживается на протяжении лечения.
Блокада биосинтеза эстрогенов не приводит к накоплению андрогенов, являющихся предшественниками эстрогенов. У пациенток, получавших Экстразу, не было отмечено изменений концентраций лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов в плазме крови, а также не было отмечено изменений функции щитовидной железы.
Фармакокинетика. Летрозол быстро и полностью всасывается из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), средняя биодоступность составляет 99.9%. Пища незначительно снижает скорость абсорбции, однако клинического значения это не имеет, поэтому летрозол можно принимать независимо от приема пищи.

Связь летрозола с белками плазмы крови составляет приблизительно 60% (преимущественно с альбумином - 55%). 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.
Выводится преимущественно почками в виде метаболитов, в меньшей степени - через кишечник. Конечный период полувыведения ($T_{1/2}$) составляет 48 ч.
Выводится из плазмы посредством гемодиализа.
Фармакокинетические параметры летрозола 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 летрозола нет.

Показания к применению

- распространенные гормонозависимые формы рака молочной железы у женщин в постменопаузе (естественной или вызванной искусственно).

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к летрозолу или любому другому компоненту препарата.
- Эндокринный статус, характерный для пременопаузного периода.
- Беременность, период кормления грудью.
- Возраст до 18 лет.

С осторожностью: при выраженных нарушениях функции печени и почек (клиренс креатинина менее 10 мл/мин). Перед назначением летрозола следует тщательно взвесить соотношение между потенциальным риском и ожидаемым эффектом лечения.

Способ применения и дозы.
Внутрь, независимо от приема пищи.
Рекомендуемая доза Экстразы составляет 2,5 мг один раз в сутки, ежедневно, длительно.
При появлении признаков прогрессирования заболевания прием Экстразы следует прекратить.
У пациенток пожилого возраста коррекция дозы Экстразы не требуется.
Пациентки с нарушением функции печени и/или почек. У пациенток с нарушениями функции печени или почек (клиренс креатинина ≥10 мл/мин) коррекции дозы препарата не требуется. Тем не менее, пациентки с тяжелыми нарушениями функции печени должны находиться под постоянным наблюдением.

Побочное действие

Частота возникновения 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 системы пищеварения: часто – тошнота, рвота, диспепсия, запор, диарея; иногда - боли в абдоминальной области, стоматит, сухость во рту, повышение активности «печеночных» ферментов.

Со стороны центральной и периферической нервной системы: часто - головная боль, слабость; иногда - депрессия, тревога, сонливость, бессонница, ухудшение памяти, дизестезия; редко - раздражительность, нервозность, гиперестезия, гипестезия.

Со стороны системы кроветворения и лимфатической системы: иногда – лейкопения.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: иногда – ощущение сердцебиения, тахикардия, тромбофлебит, повышение артериального давления (АД); редко - эмболия легочной артерии, тромбоз артерий, нарушения мозгового кровообращения.

Со стороны дыхательной системы: иногда – одышка.

Со стороны кожи и кожных придатков: часто - алопеция, повышенная потливость, кожная сыпь; иногда - кожный зуд, сухость кожи, крапивница.

Со стороны скелетно-мышечной системы: часто - миалгия, артралгия, оссалгия, артрит.

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

Со стороны мочевыводящей системы: редко - учащенное мочеиспускание.

Со стороны репродуктивной системы: иногда - вагинальные кровотечения, выделения из влагалища, сухость влагалища.

Прочие: очень часто – приступообразные ощущения жара ("приливы"), часто – повышенная утомляемость, астения, общее недомогание, периферические отеки, увеличение массы тела; иногда – гиперхолестеринемия, генерализованные отеки, боли в опухолевых узлах, инфекции мочевыводящих путей; редко – лихорадочное состояние, жажда, уменьшение массы тела.

Передозировка

Специфические методы лечения передозировки неизвестны. Показана симптоматическая и поддерживающая терапия.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

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

Согласно результатам исследований *in vitro*, летрозол подавляет активность изоферментов цитохрома Р450 - 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 значимые взаимодействия с изоферментом CYP2C19 маловероятны. 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
Пациентки с тяжелыми нарушениями функции печени должны находиться под постоянным наблюдением.
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.

Форма выпуска
Таблетки по 2,5 мг.
По 10 таблеток в контурной ячейковой упаковке.
По 30 таблеток в банке светозащитного стекла, или банке или флаконе из полимерных материалов.
Каждую банку или флакон или 1, или 3 контурные ячейковые упаковки вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

Условия хранения
Список Б. При температуре не выше 25°С, в сухом, защищенном от света месте..
Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности
2 года.
Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска из аптек.
По рецепту.

Производитель

ОАО «Верофарм»
Юридический адрес: 105082, г.Москва, ул. Большая Почтовая, д.36
Адрес производства и принятия претензий: 308013, г. Белгород, ул. Рабочая д. 14,
тел: (4722) 21-32-26; факс: (4722) 21-34-71.

Директор ИДКЭЛС,
профессор В.В.Чельцов

Начальник Медицинского управления Т.И.Скоблик