МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ЛП 001939-100114

СОГЛАСОВАНО

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

ЭСТРОЛЕТ®

Регистрационный номер:

Торговое название препарата: Эстролет®

Международное непатентованное название: летрозол (letrozol)

Химическое название: 4,4′-(1H-1,2,4-триазол-1-илметилен)дибензонитрил

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав:

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

Активное вещество	
Летрозол	2,5 мг
Вспомогательные вещества	
Алюмометасиликат магния	10 мг
Кроскармеллоза натрия	3 мг
Кремния диоксид коллоидный	3 мг
Магния стеарат	0,5 мг
Лудипресс	81 мг
в пересчете на компоненты:	
Лактозы моногидрат	75,3 мг
Кросповидон	2,84 мг
Повидон	2,84 мг
Оболочка:	
Опадрай II желтый 85F32733 (спирт поливиниловый – 35,0 – 49,00 %, тальк – 9,80 – 25,00 %, макрогол 3350 – 7,35 – 35,20 %, титана диоксид и железа оксид желтый – 15,15 – 30,00 %)	5 мг

Описание: круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета. На поперечном разрезе ядро белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа:

Противоопухолевое средство, эстрогенов синтеза ингибитор.

Код АТХ: L02BG04

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Летрозол оказывает антиэстрогенное действие, 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 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 адренокортикотропным гормоном (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 не отмечается изменений концентраций лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов в плазме крови, изменений функции щитовидной железы, изменений липидного профиля, повышения частоты инфарктов миокарда и инсультов.

На фоне лечения летрозолом слабо повышается частота остеопороза (6,9 % по сравнению с 5,5 % при применении плацебо). Однако частота переломов костей у пациенток 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 %.

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 летрозола

в крови (T_{max}) составляет 1 час при приеме летрозола натощак и 2 часа - при приеме с пищей; среднее значение максимальной концентрации (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 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 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 объем распределения в равновесном состоянии составляет около 1,87±0,47л/кг. Равновесная концентрация 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

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

Фармакокинетика в особых клинических случаях

Фармакокинетические параметры летрозола не зависят от возраста пациента.

При почечной недостаточности фармакокинетические параметры летрозола не изменяются.

При печеночной недостаточности средней степени (степень тяжести «В» по шкале Чайлд-Пью) средние величины AUC хотя и выше на 37 %, но остаются в пределах диапазона значений, которые отмечаются у лиц без нарушений функции печени. У пациентов с циррозом печени и тяжелыми нарушениями ее функции (степень тяжести «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 нет необходимости изменять дозу летрозола нет.

Показания к применению

- Ранние стадии рака молочной железы, клетки которого имеют рецепторы к гормонам, у женщин в постменопаузальном периоде, в качестве адъювантной терапии.

- Ранние стадии рака молочной железы у женщин в постменопаузальном периоде после завершения стандартной адъювантной терапии тамоксифеном в течение 5 лет.
- Распространенные гормонозависимые формы рака молочной железы у женщин в постменопаузальном периоде (терапия первой линии).
- Распространенные гормонозависимые формы рака молочной железы при развитии рецидива или прогрессирования заболевания у женщин в постменопаузальном периоде (естественном или вызванном искусственно), получавших предшествующую терапию антиэстрогенами.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к летрозолу или любому другому компоненту препарата.
- Эндокринный статус, характерный для репродуктивного периода.
- Беременность, период грудного вскармливания.
- Возраст до 18 лет.

С осторожностью

- Умеренная и тяжелая печеночная недостаточность (степень тяжести «С» по шкале Чайлд-Пью), почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 10 мл/мин)
- Одновременное применение летрозола с препаратами, обладающими низким терапевтическим индексом.
- Дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактазная мальабсорбция (так как в лекарственной форме содержится лактоза).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Препарат противопоказан к применению при беременности и в период грудного вскармливания.

Способ применения и дозы

Внутрь, независимо от приема пищи.

Рекомендуемая доза препарата **Эстролет®** составляет 2,5 мг (1 таблетка) один раз в сутки, 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 **Эстролет®** следует прекратить.

У пациенток пожилого возраста коррекция дозы препарата **Эстролет®** не требуется.

Пациентки с нарушением функции печени и/или почек

При печеночной или почечной (клиренс креатинина ≥10 мл/мин) недостаточности коррекции дозы препарата не требуется. Тем не менее, при тяжелой печеночной недостаточности (степень тяжести «С» по шкале Чайлд-Пью) пациентки должны находиться под постоянным наблюдением.

Побочное действие

Побочные реакции, как правило, слабо или умеренно выражены и, в основном, связаны с подавлением синтеза эстрогенов.

Частота развития побочных реакций классифицирована согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения: *очень часто – более 10%; часто - более 1 и менее 10%; нечасто - более 0,1 и менее 1%; редко - более 0,01 и менее 0,1%; очень редко - менее 0,01%, включая отдельные сообщения.*

Нарушения со стороны системы пищеварения: часто - тошнота, рвота, диспепсия, запор, диарея; нечасто - боли в животе, стоматит, сухость во рту, повышение активности «печеночных» ферментов (аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ)); очень редко - гепатит.

Нарушения со стороны нервной системы: часто - головная боль, головокружение, депрессия; нечасто - тревога, нервозность, раздражительность, сонливость, бессонница, ухудшение памяти, дизестезия, парестезия, гипестезия, нарушения вкусового восприятия, эпизоды нарушения мозгового кровообращения, синдром запястного канала.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: нечасто – лейкопения.

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

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: нечасто - одышка, кашель.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: часто - алопеция, повышенная потливость, кожная сыпь (включая эритематозную, макулопапулезную, везикулярную сыпь, псориазоподобные высыпания); нечасто - кожный зуд, сухость кожи, крапивница; очень редко - ангионевротический отек, анафилактические реакции, синдром Лайелла (токсический эпидермальный некролиз), синдром Стивенса-Джонсона (мультиформная эритема).

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: очень часто – артралгия; часто - боли в костях, миалгия, остеопороз, переломы костей; нечасто – артрит; частота не известна – синдром щелкающего пальца.

Нарушения со стороны органа зрения: нечасто - катаракта, раздражение глаз, «затуманивание» зрения.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: нечасто - учащенное мочеиспускание, инфекции мочевыводящих путей.

Нарушения со стороны половых органов и молочной железы: нечасто - 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, гиперхолистеринемия, повышение аппетита, анорексия; нечасто - 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 неизвестны. Показана симптоматическая и поддерживающая терапия. Летрозол выводится из плазмы посредством гемодиализа.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

При одновременном применении летрозола с циметидином и варфарином клинически значимых взаимодействий 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 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. Следует соблюдать осторожность при совместном применении летрозола и препаратов, метаболизирующихся преимущественно при участии вышеназванных изоферментов и имеющих узкий терапевтический индекс.

Особые указания

Пациентки с тяжелой печеночной недостаточностью (степень тяжести «С» по шкале Чайлд-Пью) должны находиться под постоянным наблюдением. Рекомендовано определение концентрации холестерина в крови.

Во время терапии препаратом **Эстролет®**, учитывая потенциальную возможность наступления беременности, женщинам в перименопаузальном и раннем постменопаузальном периоде следует использовать надежные методы контрацепции до установления стабильного постменопаузального гормонального уровня.

В процессе терапии летрозолом рекомендован мониторинг плотности костной ткани.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с 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 том числе вождение автомобиля и управление механизмами).

При появлении описанных нежелательных явлений следует воздержаться от выполнения указанных видов деятельности.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые плёночной оболочкой, 2,5 мг.

По 10 таблеток в контурной ячейковой упаковке из пленки полимерной и фольги алюминиевой.

По 1, 3, 6, 9 или 10 контурных ячейковых упаковки вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

По 10, 30, 60, 90 или 100 таблеток во флаконах полимерных, укупоренных пластмассовыми крышками. На флакон наклеивают самоклеящуюся этикетку.

По 1 флакону вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

Условия хранения

В сухом, защищённом от света месте при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска из аптек

По рецепту врача.

Владелец регистрационного удостоверения и производитель

ООО «Натива», Россия

Юридический адрес: 143401, Московская обл., Красногорский р-н,

г. Красногорск, ул. Октябрьская, д. 13

Тел. 8 (495) 502-16-43

e-mail: info@nativa-pharm.ru

www.nativa-pharm.ru

Адрес производственной площадки:

142279, Московская обл., Серпуховский р-он, п. Оболенск, корп. 7-8.

или

143914, Московская область, г. Балашиха, мкр. Дзержинского, д. 40.

Руководитель отдела регистрации

ООО «Натива» М.В. Щербань