МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП 002339-270215
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

ЭСТРОЛЕТ®

таблетки, покрытые пленочной оболочкой 2,5 мг

ООО «Натива», Россия

Изменение № 1

Дата внесения Изменения «____»270215 20___ г.

Старая редакция	Новая редакция
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	**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

Старая редакция	Новая редакция
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.	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.	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	Блокада биосинтеза эстрогенов не приводит к накоплению андрогенов, являющихся предшественниками эстрогенов. На фоне приема летрозола не отмечается изменений концентраций лютеинизирующего и

Старая редакция	Новая редакция
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%.	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. 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 %. **Фармакокинетика** *Всасывание* Летрозол быстро и полностью всасывается из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), средняя биодоступность составляет 99,9%.

Старая редакция	Новая редакция
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	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

Старая редакция	Новая редакция
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.	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. *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

Старая редакция	Новая редакция
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.	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.
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	**Показания к применению** • Ранние стадии инвазивного рака молочной железы, клетки которого имеют рецепторы к гормонам, у женщин в постменопаузальном периоде, в качестве адъювантной терапии. • Ранние стадии инвазивного рака молочной железы у женщин в

Старая редакция	Новая редакция
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. **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 терапевтиче-	постменопаузальном периоде после завершения стандартной адъювантной терапии тамоксифеном в течение 5 лет в качестве продленной адъювантной терапии. • Распространенные гормонозависимые формы рака молочной железы у женщин в постменопаузальном периоде (терапия первой линии). • Распространенные гормонозависимые формы рака молочной железы при развитии рецидива или прогрессировании заболевания у женщин в постменопаузальном периоде (естественном или вызванном искусственно), получавших предшествующую терапию антиэстрогенами. **С осторожностью** • 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.

Старая редакция	Новая редакция
ским индексом. • Дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактазная мальабсорбция (так как в лекарственной форме содержится лактоза). **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.	• Дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция (так как в лекарственной форме содержится лактоза). *При производстве препарата на ООО «Натива», Россия:* **Форма выпуска** Таблетки, покрытые пленочной 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 упаковок вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку. По 10, 30, 60, 90 или 100 таблеток во флаконах полимерных, укупоренных пластмассовыми крышками. По 1 флакону вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку. *Или, при производстве препарата на ОАО «Фармстандарт-УфаВИТА», Россия:* **Форма выпуска**

Старая редакция	Новая редакция
	Таблетки, покрытые пленочной 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 упаковок 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.	**Условия хранения** Хранить в защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте.
Условия отпуска из аптек По рецепту врача.	**Условия отпуска** Отпускается по рецепту.
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	**Владелец регистрационного удостоверения** **ООО «Натива», Россия** Юридический адрес: 143402, Московская область, Красногорский район, г. Красногорск, ул. Октябрьская, д. 13. Тел.: (495) 644-00-59 Тел./факс: (495) 502-16-43

Старая редакция	Новая редакция
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.	e-mail: info@nativa.pro www.nativa.pro *При производстве препарата на ООО «Натива», Россия:* **Производитель/организация, принимающая претензии потребителей** **ООО «Натива», Россия** Юридический адрес: 143402, Московская область, Красногорский район, г. Красногорск, ул. Октябрьская, д. 13. Тел.: (495) 644-00-59 Тел./факс: (495) 502-16-43 e-mail: info@nativa.pro www.nativa.pro Адреса производственных площадок: 142279, Московская область, Серпуховский район, п. Оболенск, корп. 7-8 или 143914, Московская область, г. Балашиха, мкр. Дзержинского, д. 40. *Или, при производстве препарата на ОАО «Фармстандарт-УфаВИТА», Россия:*

Старая редакция	Новая редакция
	Производитель/организация, принимающая претензии потребителей **ОАО «Фармстандарт-УфаВИТА»,** **Россия** 450077, г. Уфа, ул. Худайбердина, д. 28 Тел./факс: (347) 272-92-85 www.pharmstd.ru

Генеральный директор
ООО «Натива» А.А. Малин