

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Эстролет, 2,5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: летрозол.

Каждая таблетка содержит 2,5 мг летрозола.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза, натрий (см. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой коричневатого-желтого цвета. На поперечном разрезе ядро белого или почти белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Эстролет показан для применения у взрослых с 18 лет при:

- ранних стадиях инвазивного рака молочной железы, клетки которого имеют рецепторы к гормонам, у женщин в постменопаузе, в качестве адъювантной терапии;
- ранних стадиях инвазивного рака молочной железы у женщин в постменопаузе после завершения стандартной адъювантной терапии тамоксифеном в течение 5 лет в качестве продленной адъювантной терапии;
- распространенных гормонозависимых формах рака молочной железы у женщин в постменопаузе (терапия первой линии);
- распространенных формах рака молочной железы при развитии рецидива или прогрессирования заболевания у женщин в постменопаузе (естественной или вызванной искусственно), получавших предшествующую терапию антиэстрогенами;

- гормонозависимом HER-2 негативного рака молочной железы у женщин в постменопаузе в качестве неоадьювантной терапии при противопоказаниях к химиотерапии и отсутствии необходимости в экстренном хирургическом вмешательстве.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Рекомендуемая доза препарата Эстролет составляет 2,5 мг 1 раз в сутки, ежедневно, длительно. В качестве адьювантной и продленной адьювантной терапии лечение следует продолжать в течение 5 лет или до возникновения рецидива заболевания (не дольше 5 лет).

У пациенток с метастатическим раком молочной железы лечение следует продолжать до появления признаков прогрессирования заболевания.

В неоадьювантном (предоперационном) периоде лечение препаратом Эстролет следует продолжать в течение 4 – 8 месяцев для достижения оптимального сокращения размеров опухоли. При отсутствии адекватного ответа опухоли лечение препаратом следует прекратить с последующим хирургическим лечением или рассмотреть вопрос о другом виде лечения.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста (≥ 65 лет)

У пациенток пожилого возраста коррекция дозы препарата Эстролет не требуется.

Пациенты с нарушениями функции почек

При нарушениях функции почек (клиренс креатинина >10 мл/мин) коррекции дозы препарата Эстролет не требуется. Данных о применении у пациенток с клиренсом креатинина <10 мл/мин недостаточно.

Пациенты с нарушениями функции печени

При нарушениях функции печени легкой и средней степени тяжести коррекции дозы препарата Эстролет не требуется (класс А или В по классификации Чайлд-Пью). Данных о применении летрозолола у пациенток с нарушениями функции печени тяжелой степени тяжести (класс С по классификации Чайлд-Пью) недостаточно, в связи с чем применение препарата Эстролет у таких пациенток следует проводить под тщательным контролем врача.

Дети и подростки

Препарат Эстролет противопоказан у детей и подростков в возрасте до 18 лет (см. раздел 4.3.).

Способ применения

Внутрь, независимо от приема пищи.

В случае пропуска дозы ее необходимость принять как можно раньше, если время приема следующей дозы практически наступило, забытую дозу следует пропустить и последующие дозы препарата следует принимать в стандартное время. Недопустим прием двойной дозы препарата, т.к. превышение суточной дозы 2,5 мг приводит к усилению системных нежелательных реакций летрозола.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к летрозолу или любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.;
- гормональный репродуктивный статус, включая пременопаузу;
- беременность, период грудного вскармливания (см. раздел 4.6.);
- возраст до 18 лет.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

Следует соблюдать осторожность при применении препарата Эстролет у пациенток с нарушениями функции печени тяжелой степени тяжести (класс С по классификации Чайлд-Пью), нарушениями функции почек тяжелой степени тяжести (клиренс креатинина менее 10 мл/мин), дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.

Особые указания

Пациенты с нарушениями функции почек

Нет данных о применении летрозола у пациенток с клиренсом креатинина менее 10 мл/мин. Перед началом применения препарата Эстролет у таких пациенток следует тщательно оценить отношение ожидаемой пользы к возможному риску.

Пациенты с нарушениями функции печени

У пациенток с нарушениями функции печени тяжелой степени тяжести (класс С по классификации Чайлд-Пью) системная экспозиция летрозола и терминальный период полувыведения примерно в 2 раза превышают данные показатели у здоровых добровольцев. В связи с вышесказанным следует тщательно наблюдать пациенток данной категории.

Влияние на костную ткань

Существуют данные о развитии остеопороза и/или возникновении переломов костей во время применения летрозолола (см. раздел 4.8.), в связи с чем рекомендуется тщательный контроль состояния костной ткани в течение всего периода применения препарата Эстролет.

Тендинит и разрыв сухожилий

Могут возникнуть тендинит и разрывы сухожилий (см. раздел 4.8). Тщательное наблюдение за пациентами и соответствующее лечение (например, иммобилизация) должны быть предприняты для пораженного сухожилия.

Гормональный статус

У пациенток с неуточненным гормональным статусом перед началом терапии препаратом Эстролет следует определить концентрацию лютеинизирующего (ЛГ), фолликулостимулирующего (ФСГ) гормонов и/или эстрадиола. Применение препарата возможно только у пациенток с подтвержденным стабильным постменопаузальным гормональным статусом.

Лекарственное взаимодействие

Рекомендуется избегать одновременного применения препарата Эстролет с тамоксифеном, другими антиэстрогенными и эстрогенсодержащими лекарственными средствами, поскольку перечисленные средства могут ослаблять фармакологическое действие летрозолола (см. раздел 4.5.). Механизм данного взаимодействия не изучен.

Препарат не показан для терапии рака молочной железы, не содержащего рецепторов к стероидным гормонам (эстрогену или прогестерону).

Вспомогательные вещества

Данный препарат содержит менее 0,012 ммоль (23 мг) натрия на 2,5 мг, то есть, по сути, не содержит натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Летрозол метаболизируется преимущественно в печени с участием изоферментов CYP3A4 и CYP2A6 цитохрома P450. Таким образом, на системное выведение летрозолола могут оказывать влияние лекарственные средства, воздействующие на данные изоферменты. Метаболизм летрозолола мало чувствителен к изоферменту CYP3A4, т.к. насыщение данного фермента происходит только при концентрации летрозолола в плазме крови, в 150 раз превышающей его концентрацию в равновесном состоянии при применении летрозолола в стандартной

клинической ситуации.

Лекарственные средства, приводящие к повышению концентрации летрозолола в сыворотке крови

Ингибиторы изоферментов CYP3A4 и CYP2A6 способны угнетать метаболизм летрозолола, тем самым повышая его концентрацию в сыворотке крови. Одновременное применение мощных ингибиторов данных изоферментов (для изофермента CYP3A4 таковыми являются, например, кетоконазол, итраконазол, вориконазол, ритонавир, кларитромицин и телитромицин; для изофермента CYP2A6 – метоксален) может привести к увеличению экспозиции летрозолола. Необходимо соблюдать осторожность при одновременном применении летрозолола и мощных ингибиторов изоферментов CYP3A4 и CYP2A6.

Лекарственные средства, приводящие к снижению концентрации летрозолола в сыворотке крови

Индукторы изоферментов CYP3A4 и CYP2A6 способны повышать метаболизм летрозолола, тем самым снижая его концентрацию в сыворотке крови. Одновременное применение индукторов данных изоферментов (для изоферментов CYP3A4 таковыми являются, например, фенитоин, рифампицин, карбамазепин, фенобарбитал, препараты на основе травы зверобоя продырявленного) может привести к снижению экспозиции летрозолола; для изофермента CYP2A6 индукторы не известны.

Одновременное применение летрозолола в дозе 2,5 мг и тамоксифена в дозе 20 мг/сутки приводит к снижению концентрации летрозолола в сыворотке крови в среднем на 38 %. В клинических исследованиях при применении летрозолола во второй линии терапии для лечения рака молочной железы не отмечено увеличения терапевтического эффекта и частоты возникновения нежелательных реакций (НР) летрозолола при его применении непосредственно после приема тамоксифена. Механизм данного лекарственного взаимодействия неизвестен.

Влияние летрозолола на концентрацию в сыворотке крови одновременно применяемых лекарственных средств

In vitro летрозолол ингибирует изофермент CYP2A6 цитохрома P450 и умеренно изофермент CYP2C19, клиническое значение данного явления не установлено. Необходимо соблюдать осторожность при одновременном применении летрозолола и лекарственных средств с узким терапевтическим индексом, выведение которых зависит преимущественно от изоферментов CYP2C19 (например, фенитоин, клопидогрел). В данный момент субстраты изофермента CYP2A6 с узким терапевтическим индексом неизвестны.

При одновременном применении летрозола с циметидином (известным неспецифическим ингибитором изоферментов CYP2C19 и CYP3A4) и варфарином (чувствительным субстратом изофермента CYP2C9 с узким терапевтическим индексом, зачастую применяемый у пациенток, получающих летрозол) клинически значимых взаимодействий не выявлено.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

В исследованиях у животных летрозол продемонстрировал эмбрио- и фетотоксичность, а также тератогенные свойства.

Применение препарата Эстролет в период беременности противопоказано.

Лактация

Применение препарата Эстролет в период грудного вскармливания противопоказано. Следует информировать пациентку о потенциальном риске применения летрозола в период грудного вскармливания.

Фертильность

Пациенток с сохраненным репродуктивным потенциалом, в том числе пациенток в перименопаузальном периоде и в раннем постменопаузальном периоде следует информировать о необходимости адекватной контрацепции до установления стабильного постменопаузального гормонального статуса.

Фармакологическим следствием применения летрозола является уменьшение секреции эстрогена посредством ингибирования ароматазы. У пациенток в пременопаузе возможно ответное увеличение концентрации гонадотропных гормонов (ЛГ, ФСГ). Увеличение концентрации ФСГ в свою очередь может стимулировать рост фолликулов и индуцировать овуляцию. Таким образом, существует потенциальная возможность наступления беременности у пациенток в перименопаузальном и раннем постменопаузальном периоде. В таких случаях следует использовать надежные методы контрацепции до установления стабильного постменопаузального гормонального статуса у данной категории пациенток.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Некоторые нежелательные реакции летрозола, такие как общая слабость, головокружение и сонливость, могут влиять на способность выполнения потенциально опасных видов

деятельности, требующих повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций. В связи с этим следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и механизмами. При появлении описанных нежелательных реакций следует воздержаться от выполнения указанных видов деятельности.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме данных по безопасности

В клинических исследованиях отмечена в целом хорошая переносимость летрозолола, как при применении в первой и второй линиях терапии у пациенток с распространенным раком молочной железы, так и у пациенток с ранней стадией инвазивного рака молочной железы в качестве адъювантной терапии и продленной адъювантной терапии после окончания терапии тамоксифеном.

НР отмечены примерно у одной трети пациенток, получавших летрозолол при метастатических формах рака молочной железы и в качестве неоадъювантной терапии, примерно у 81 % пациенток с распространенным раком молочной железы (как в группе пациенток, получавших летрозолол, так и в группе пациенток, получавших тамоксифен), 87 – 88 % пациенток, получавших последующую терапию в продолжении клинических исследований с медианой продолжительности терапии 60 месяцев, и примерно у 80 % пациенток в клинических исследованиях, получавших продленную адъювантную терапию (НР отмечены как в группе пациенток, получавших летрозолол, так и в группе пациенток, получавших плацебо, с медианой продолжительности терапии 60 месяцев). В целом зарегистрированные НР носили слабо или умеренно выраженный характер, при этом многие из них были ассоциированы с подавлением синтеза эстрогенов.

Наиболее часто встречающимися НР в клинических исследованиях были: приступообразные ощущения жара («приливы»), артралгия, тошнота и повышенная утомляемость. Многие НР могут являться стандартными фармакологическими последствиями подавления синтеза эстрогенов (например, приступообразные ощущения жара («приливы»), алоpecia, влагалищное кровотечение).

Резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции перечислены ниже в соответствии с классификацией по основным системам и органам и частоте встречаемости, которая была определена в соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ): очень часто ($\geq 1/10$); часто

($\geq 1/100$ и $<1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$ и $<1/100$); редко ($\geq 1/10000$ и $<1/1000$); очень редко ($< 1/10000$); частота неизвестна (не может быть установлена на основании имеющихся данных).

Инфекции и инвазии

Нечасто: инфекции мочевыводящих путей.

Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)

Нечасто: боль в области опухоли*.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Нечасто: лейкопения.

Нарушения со стороны иммунной системы

Частота неизвестна: анафилактические реакции.

Нарушения метаболизма и питания

Очень часто: гиперхолестеринемия.

Часто: снижение аппетита, повышение аппетита.

Психические нарушения

Часто: депрессия.

Нечасто: тревожность (включая нервозность), раздражительность.

Нарушение со стороны нервной системы

Часто: головная боль, головокружение, вертиго.

Нечасто: сонливость, бессонница, нарушение памяти, нарушение чувствительности (включая парестезию, гипестезию), дисгевзия, нарушение мозгового кровообращения, синдром запястного канала.

Нарушения со стороны органа зрения

Нечасто: катаракта, раздражение глаз, «затуманивание» зрения.

Нарушения со стороны сердца

Часто: ощущение сердцебиения.

Нечасто: тахикардия, ишемические явления со стороны сердца (включая впервые выявленную или ухудшение течения имеющейся стенокардии; стенокардию, требующую хирургического вмешательства; инфаркт миокарда; ишемию миокарда).

Нарушения со стороны сосудов

Очень часто: приступообразные ощущения жара («приливы»).

Часто: повышение артериального давления.

Нечасто: тромбоз флебит (включая тромбоз поверхностных и глубоких вен).

Редко: эмболия легочной артерии, тромбоз артерий, инфаркт головного мозга.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Нечасто: одышка, кашель.

Желудочно-кишечные нарушения

Часто: тошнота, рвота, диспепсия, запор, диарея, боль в животе.

Нечасто: стоматит, сухость во рту.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Нечасто: повышение активности «печеночных» ферментов, гипербилирубинемия, желтуха.

Очень редко: гепатит.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Очень часто: гипергидроз.

Часто: алопеция, сухость кожи, кожная сыпь (включая эритематозную, макулопапулезную, псориазическую и везикулярную сыпь).

Нечасто: кожный зуд, крапивница.

Частота неизвестна: ангионевротический отек, синдром Лайелла (токсический эпидермальный некролиз), синдром Стивенса-Джонсона (злокачественная полиморфная экссудативная эритема).

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани

Очень часто: артралгия.

Часто: миалгия, боль в костях, остеопороз, переломы костей, артрит, боль в спине.

Нечасто: тендинит, включая теносиновит.

Редко: разрыв сухожилия.

Частота неизвестна: синдром «щелкающего» пальца.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Нечасто: поллакиурия.

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез

Часто: вагинальное кровотечение.

Нечасто: выделения из влагалища, сухость вульвы и влагалища, боль в молочных железах.

Общие нарушения и реакции в месте введения

Очень часто: повышенная утомляемость (включая астению и ощущение недомогания).

Часто: периферические отеки, боль в грудной клетке.

Нечасто: генерализованный отек, лихорадка, сухость слизистых оболочек, ощущение жажды.

Лабораторные и инструментальные данные

Часто: увеличение массы тела.

Нечасто: уменьшение массы тела.

Травмы, интоксикации и осложнения процедур

Часто: падение (в некоторых случаях падение являлось следствием других нежелательных реакций, таких как головокружение и вертиго).

*-нежелательные реакции, выявленные в метастатическом периоде.

Описание отдельных нежелательных реакций

Нарушения со стороны сердца

Дополнительно к вышеперечисленным НР при адъювантной терапии летрозолом и тамоксифеном соответственно отмечены следующие НР (медиана продолжительности терапии 5 лет): стенокардия, требующая хирургического вмешательства (0,1 % и 1,0 %), острая сердечная недостаточность (1,1 % и 0,6 %), повышение артериального давления (5,6 % и 5,7 %), острое нарушение мозгового кровообращения/преходящая ишемическая атака (2,1 % и 1,9 %).

При продленной адъювантной терапии летрозолом в течение 5 лет в сравнении с терапией плацебо в течение 3 лет соответственно отмечались следующие НР: стенокардия, требующая хирургического вмешательства (0,8 % и 0,6 %); ишемическая болезнь сердца, включая впервые выявленную или ухудшение течения имеющейся стенокардии (1,4 % и 1,0 %); инфаркт миокарда (1,0 % и 0,7 %); тромбоэмболические явления со статистически значимой разницей (0,9 % и 0,3 %); инсульт/транзиторная ишемическая атака со статистически значимой разницей (1,5 % и 0,8 %).

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани

При продленной адъювантной терапии летрозолом в течение 5 лет по сравнению с пациентками, получавшими плацебо в течение 3 лет, отмечена значительно большая частота возникновения переломов 10,4 % и 5,8 % соответственно или остеопороза 12,2 % и 6,4 % соответственно.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск»

лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения.

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1.

Телефон: +7 (800) 550–99–03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:
<https://www.roszdravnadzor.gov.ru/>

4.9. Передозировка

Симптомы

Имеются отдельные сообщения о случаях передозировки летрозолом.

Лечение

Показана симптоматическая и поддерживающая терапия. Летрозол выводится из плазмы крови посредством гемодиализа.

Какие-либо специфические методы лечения передозировки неизвестны.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевые гормональные препараты и антагонисты гормонов; антагонисты гормонов и родственные соединения; ингибиторы ароматазы.

Код АТХ: L02BG04

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Элиминация эстроген-стимулирующих эффектов является основным фактором для достижения опухолевого ответа в случае, когда рост опухолевых тканей зависит от присутствия эстрогенов. В постменопаузе эстрогены в основном продуцируются под влиянием фермента ароматазы, под воздействием которого происходит превращение андрогенов, синтезируемых надпочечниками, в первую очередь, андростендиона и тестостерона, в эстрон (E1) и эстрадиол (E2). Таким образом, подавление синтеза эстрогена в периферических тканях

и в ткани злокачественных новообразований может достигаться путем ингибирования фермента ароматазы.

Летрозол является нестероидным ингибитором ароматазы, оказывает антиэстрогенное действие, селективно ингибируя ароматазу путем высокоспецифичного конкурентного связывания с субъединицей этого фермента – гемом цитохрома Р450. Блокирует синтез эстрогенов во всех тканях.

У здоровых женщин в постменопаузе при однократном приеме летрозола однократно в дозах 0,1 мг, 0,5 мг и 2,5 мг отмечено уменьшение концентрации эстрона и эстрадиола в сыворотке крови на 75 – 78 % и 78 % от исходного уровня соответственно. Максимальный эффект отмечается через 48 – 72 часа.

У пациентов с распространенным раком молочной железы в постменопаузе ежедневный прием летрозола в суточной дозе от 0,1 мг до 5 мг приводит к снижению концентрации эстрадиола, эстрона и эстрона сульфата в плазме крови на 75 – 95 % от исходного уровня. При применении летрозола в дозе 0,5 мг и выше показатели концентрации эстрона и эстрона сульфата остаются ниже определяемого порога при использовании большинства методов определения. Супрессия синтеза эстрогенов поддерживается на протяжении всего периода лечения.

Летрозол высокоспецифично подавляет активность ароматазы. Не отмечалось нарушения выработки стероидных гормонов надпочечников. При применении летрозола у пациенток в постменопаузе в диапазоне доз от 0,1 до 5 мг не отмечено клинически значимых изменений концентрации кортизола, альдостерона, 11-дезоксикортизола, 17-гидроксипрогестерона и аденокортикотропного гормона (АКТГ) в плазме крови или активности ренина в плазме крови. Тест с АКТГ через 6 и 12 недель терапии летрозолом в суточной дозе 0,1 мг, 0,25 мг, 0,5 мг, 1 мг, 2,5 мг и 5 мг не выявил нарушений синтеза альдостерона или кортизола. Дополнительного применения глюкокортикостероидов и минералокортикостероидов не требуется.

После однократного применения летрозола в дозах 0,1 мг, 0,5 мг и 2,5 мг у здоровых женщин в постменопаузе не отмечалось изменение концентрации андрогенов в плазме крови (андростендиона и тестостерона). Также не отмечено изменения концентрации андростендиона в плазме крови у пациенток, получавших терапию летрозолом в суточной дозе 0,1 – 5 мг, что свидетельствует о том, что блокада биосинтеза эстрогенов не приводит к накоплению андрогенов, являющихся предшественниками эстрогенов. На фоне приема летрозола не было отмечено изменений концентраций ЛГ и ФСГ гормонов в плазме крови, изменений функции щитовидной железы (изменений концентраций тиреотропного гормона

(ТТГ), трийодтиронина (Т3) и тироксина (Т4)), изменений липидного профиля, повышения частоты инфарктов миокарда и инсультов.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Летрозол быстро и полностью всасывается из желудочно-кишечного тракта, средняя биодоступность составляет 99,9 %. Прием пищи незначительно снижает скорость всасывания. Среднее значение времени достижения максимальной концентрации летрозола в плазме крови ($T_{\max}$) составляет 1 час при приеме летрозола натощак и 2 часа – при приеме с пищей; среднее значение максимальной концентрации в плазме крови ($C_{\max}$) составляет $129 \pm 20,3$ нмоль/л при приеме натощак и $98,7 \pm 18,6$ нмоль/л – при приеме с пищей, однако степень всасывания летрозола (при оценке по площади под фармакокинетической кривой «концентрация в плазме крови – время» (AUC)) не изменяется. Небольшие изменения 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. После приема 2,5 мг меченного радиоактивной меткой летрозола примерно 82 % радиоактивности в плазме крови приходилось на неизмененное вещество, таким образом, системная экспозиция метаболитов крайне низкая. Летрозол быстро и в значительной степени распределяется в тканях. Кажущийся объем распределения в равновесном состоянии составляет около $1,87 \pm 0,47$ л/кг.

Биотрансформация

Метаболический клиренс летрозола осуществляется под воздействием изоферментов CYP3A4 и CYP2A6 цитохрома P450 с образованием фармакологически неактивного карбинолового метаболита ($CL_m = 2,1$ л/час). Метаболический клиренс сравнительно более медленный относительно скорости печеночного кровотока (около 90 л/час). Образование второстепенных неустановленных метаболитов, а также непосредственное выведение почками и через кишечник играют незначительную роль в выведении летрозола. Через 2 недели после приема меченного радиоактивной меткой летрозола у здоровых женщин в постменопаузе $88,2 \pm 7,6$ % радиоактивности обнаружено в моче и $3,8 \pm 0,9$ % в фекалиях. Как минимум 75 % радиоактивности, обнаруженной в моче в период до 216 часов после приема, приходится на

долю глюкуронида карбинолового метаболита, около 9 % – на долю двух неустановленных метаболитов и около 6 % – на долю неизмененного вещества.

Элиминация

Кажущийся период полувыведения из плазмы крови составляет около 2 – 4 дней. Равновесная концентрация достигается в течение 2 – 6 недель ежедневного приема летрозолола в суточной дозе 2,5 мг. Отмечена некоторая нелинейность фармакокинетики при ежедневном приеме летрозолола в дозе 2,5 мг, т.к. концентрация в плазме крови в равновесном состоянии примерно в 7 раз выше концентрации, измеренной после однократного приема летрозолола в дозе 2,5 мг (ожидаемая концентрация в равновесном состоянии в 1,5 – 2 раза превышает таковую после однократного приема летрозолола в дозе 2,5 мг). Поскольку концентрация в плазме крови при равновесном состоянии остается стабильной в течение долгого времени, можно сделать вывод об отсутствии длительной кумуляции летрозолола.

Линейность (нелинейность)

Фармакокинетика была пропорциональна дозе после однократного приема летрозолола в дозах до 10 мг (от 0,01 до 30 мг) и после ежедневного приема в дозах до 1,0 мг (от 0,1 до 5 мг).

После однократного приема летрозолола внутрь в дозе 30 мг наблюдалось незначительное дозопропорциональное увеличение значения AUC. При ежедневном приеме в дозах 2,5 мг и 5 мг значение AUC увеличивалось в 3,8 и 12 раз против ожидаемого увеличения в 2,5 и 5 раз соответственно по сравнению с приемом в дозе 1 мг в сутки. Таким образом, рекомендованная доза 2,5 мг является пограничной, при превышении которой несоразмерное превышение дозопропорциональности становится явным, при этом при приеме летрозолола в дозе 5 мг данное явление было более выраженным. Несоразмерное превышение дозопропорциональности вероятно является результатом насыщения процессов метаболического клиренса. Равновесные показатели достигались через 1 – 2 месяца после приема в различных дозах.

Особые группы пациентов

Фармакокинетические параметры летрозолола не зависят от возраста.

Пациенты с нарушениями функции почек

В исследованиях у добровольцев женского пола в постменопаузе с нарушениями функции почек различной степени тяжести (суточный клиренс креатинина 9 – 116 мл/мин) после однократного приема летрозолола в дозе 2,5 мг, а также у пациенток с метастатическим раком молочной железы в рамках второй линии терапии, не отмечено изменений фармакокинетических показателей и системной экспозиции летрозолола. С учетом

вышесказанного не требуется коррекции дозы летрозол у пациенток с нарушениями функции почек (при клиренсе креатинина >10 мл/мин).

Данные о применении летрозол у пациенток с нарушениями функции почек тяжелой степени тяжести с клиренсом креатинина <10 мл/мин ограничены.

Пациенты с нарушениями функции печени

В схожем исследовании у пациенток с нарушениями функции печени различной степени тяжести и у добровольцев с нарушениями функции печени средней степени тяжести (класс В по классификации Чайлд-Пью) средние значения AUC на 37 % превышали данный показатель у здоровых участников, однако оставались в рамках значений, зарегистрированных у участников без нарушений функции печени. В исследовании у пациенток с циррозом печени и нарушениями функции печени тяжелой степени тяжести (класс С по классификации Чайлд-Пью) отмечено увеличение AUC и периода полувыведения ($T_{1/2}$) на 95 % и 187 %, соответственно, относительно здоровых добровольцев. Таким образом, при нарушениях функции печени тяжелой степени тяжести у пациенток с раком молочной железы ожидается увеличение системной экспозиции летрозол. Однако, учитывая, что у пациенток, получавших летрозол в дозах 5 – 10 мг, не отмечалось увеличения токсичности, коррекция дозы в случае нарушений функции печени тяжелой степени тяжести не оправдана, необходимо тщательное наблюдение пациенток данной категории.

По результатам двух контролируемых исследований у пациенток с распространенным раком молочной железы не отмечено влияния нарушений функции почек (расчетный клиренс креатинина 20 – 50 мл/мин) или нарушений функции печени на концентрацию летрозол.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Алюмометасиликат магния

Кроскармеллоза натрия

Кремния диоксид коллоидный

Магния стеарат

Лактозы моногидрат

Кросповидон

Повидон К30

Пленочная оболочка желтого цвета

(Спирт поливиниловый

Тальк

Макрогол 3350

Титана диоксид

Краситель железа оксид желтый)

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

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

По 1, 3, 6, 9 или 10 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения препарата и другие манипуляции с препаратом

Нет особых требований.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

Открытое акционерное общество «Фармстандарт-Уфимский витаминный завод»

(ОАО «Фармстандарт-УфаВИТА»)

Адрес: 450077, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Худайбердина, д. 28,

Телефон/факс: (347) 272-92-85,

Электронная почта: info@pharmstd.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

Открытое акционерное общество «Фармстандарт-Уфимский витаминный завод»

(ОАО «Фармстандарт-УфаВИТА»)

Адрес: 450077, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Худайбердина, д. 28,

Телефон/факс: (347) 272-92-85,

Электронная почта: info@pharmstd.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Эстролет доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://eec.eaeunion.org/>