

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ИНСТРУКЦИЯ**

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

**ЭСТРОЛЕТ®**

**Регистрационный номер:** ЛП-002339

**Торговое название препарата:** Эстролет®

**Международное непатентованное название:** летрозол (letrozol)

**Химическое название:** 4,4'-(1H-1,2,4-триазол-1-илметилен)добензонитрил

**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 5 мг

(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 %)

**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 P450. 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 адренкортикотропным 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 летрозол натошак и 2 часа - при приеме с пищей; среднее значение максимальной концентрации ( $C_{max}$ ) составляет  $129 \pm 20,3$  нмоль/л при приеме натошак и  $98,7 \pm 18,6$  нмоль/л - при приеме с пищей, однако степень всасывания летрозол (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 летрозол с белками плазмы крови составляет приблизительно 60 % (преимущественно с альбумином – 55 %). Концентрация летрозол в эритроцитах составляет около 80% от таковой в плазме крови. Кажущийся объем распределения в равновесном состоянии составляет около  $1,87 \pm 0,47$  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 летрозол не зависят от возраста пациента.

При почечной недостаточности фармакокинетические параметры летрозол 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 летрозол 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**<sup>®</sup> 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**<sup>®</sup> следует прекратить.

У пациенток пожилого возраста коррекция дозы препарата **Эстролет**<sup>®</sup> не требуется.

*Пациентки с нарушением функции печени и/или почек*

При печеночной или почечной (клиренс креатинина  $\geq 10$  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), аспаратаминотрансферазы (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), тромбоз поверхностных и глубоких вен, тромбоз эмболия; 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 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 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.