

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ФЕМАРА®

РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР: П N015738/01

ТОРГОВОЕ НАИМЕНОВАНИЕ ПРЕПАРАТА: Фемара®

МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАИМЕНОВАНИЕ: летрозол (letrozole)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

СОСТАВ

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

Ядро: действующее вещество: летрозол 2,500 мг; вспомогательные вещества: лактозы моногидрат 61,500 мг, целлюлоза микрокристаллическая 20,000 мг, крахмал кукурузный 9,500 мг, карбоксиметилкрахмал натрия 5,000 мг, кремния диоксид коллоидный 0,500 мг, магния стеарат 1,000 мг.

Оболочка таблетки: гипромеллоза 1,663 мг, тальк 1,331 мг, макрогол 8000 0,333 мг, суспензия красителя желтого, 0,336 мг, суспензия красителя белого 0,336 мг.

Состав суспензии красителя желтого: гипромеллоза (E464) 0,087 мг, железа оксид желтый (E172) 0,249 мг.

Состав суспензии красителя белого: титана диоксид (E171) 0,249 мг, гипромеллоза (E464) 0,087 мг.

ОПИСАНИЕ

Круглые, слегка двояковыпуклые, со скошенными краями, темно-желтого цвета таблетки. На одной стороне таблетки напечатано “FV”, на другой - “CG”.

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА: противоопухолевое средство, эстрогенов синтеза ингибитор.

Код АТХ: L02BG04

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Механизм действия

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 P450. Блокирует синтез эстрогенов во всех тканях.

Фармакодинамика

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

У пациенток 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 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 изменения 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 изменений концентраций лютеинизирующего (ЛГ) и фолликулостимулирующего (ФСГ) гормонов в плазме крови, изменений функции щитовидной железы (тиреотропного гормона (ТТГ), трийодтиронина (Т3) и тироксина (Т4)), изменений липидного профиля, повышения частоты инфарктов миокарда и

инсультов отмечено не было.

Фармакокинетика

Всасывание

Летрозол быстро и полностью всасывается из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), 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 (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 кривой «концентрация-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.

Метаболизм

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.

Выведение

Кажущийся период полувыведения из плазмы крови составляет около 2-4 дней. Равновесная концентрация достигается в течение 2-6 недель ежедневного приема суточной дозы 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 приема однократной дозы 2,5 мг (ожидаемая концентрация в равновесном состоянии в 1,5-2 раза превышает таковую после однократного приема 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 препарата 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 препарата 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.

Фармакокинетика в особых случаях

Фармакокинетические параметры летрозолола не зависят от возраста.

Нарушение функции почек

В исследованиях у женщин добровольцев в постменопаузе с нарушением функции почек различной степени (суточный клиренс креатинина 9-116 мл/мин) после однократного приема 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 препарата у пациенток с нарушением функции почек (при клиренсе креатинина ≥ 10 мл/мин). Данные о применении летрозолола у пациенток с нарушением функции почек тяжелой степени с клиренсом креатинина < 10 мл/мин ограничены.

Нарушение функции печени

В схожем исследовании у пациенток с нарушением функции печени различной степени тяжести средние значения AUC у добровольцев с нарушением функции печени средней

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

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

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Препарат показан для терапии:

- Ранние стадии инвазивного рака молочной железы, клетки которого имеют рецепторы к гормонам, у женщин в постменопаузе, в качестве адъювантной терапии.
- Ранние стадии инвазивного рака молочной железы у женщин в постменопаузе после завершения стандартной адъювантной терапии тамоксифеном в течение 5 лет в качестве продленной адъювантной терапии.
- Распространенные гормонозависимые формы рака молочной железы у женщин в постменопаузе (терапия первой линии).
- Распространенные формы рака молочной железы при развитии рецидива или прогрессирования заболевания у женщин в постменопаузе (естественной или вызванной искусственно), получавших предшествующую терапию антиэстрогенами.
- Гормонозависимый HER-2 негативный рак молочной железы у женщин в постменопаузе в качестве неадъювантной терапии при противопоказаниях к химиотерапии и отсутствии необходимости в экстренном хирургическом вмешательстве.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- Повышенная чувствительность к летрозолу или любому другому компоненту препарата.
- Гормональный репродуктивный статус, включая пременопаузу.
- Беременность, период грудного вскармливания.
- Возраст до 18 лет.

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

Следует соблюдать осторожность при применении препарата Фемара® у пациенток с нарушением функции печени тяжелой степени (класс С по классификации Чайлд-Пью), нарушением функции почек тяжелой степени (клиренс креатинина менее 10 мл/мин).

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ

Применение препарата во время беременности

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

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

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Препарат принимают внутрь, независимо от приема пищи.

В случае пропуска дозы ее необходимо 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 побочных эффектов препарата.

Рекомендуемая доза препарата Фемара® составляет 2,5 мг один раз в сутки, ежедневно, длительно.

В качестве адъювантной и продленной адъювантной 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 неоадъювантном (предоперационном) периоде лечение препаратом Фемара® 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.

Пациентки с нарушением функции печени

При нарушениях функции печени легкой и средней степени тяжести коррекции дозы препарата Фемара® не требуется (класс А или В по классификации Чайлд-Пью). Данных о применении у пациенток с нарушением функции печени тяжелой степени (класс С по

классификации Чайлд-Пью) недостаточно, в связи с чем применение препарата у таких пациенток следует проводить под тщательным контролем врача.

Пациентки с нарушением функции почек

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

Пациентки в возрасте ≥ 65 лет

У пациенток пожилого возраста коррекция дозы препарата Фемара® не требуется.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Резюме данных по безопасности

В клинических исследованиях отмечена в целом хорошая переносимость препарата, 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. Нежелательные реакции (НР) отмечены примерно у одной трети пациенток, получавших препарат при метастатических формах рака молочной железы и качестве неoadъювантной терапии, примерно у 81% пациенток с распространенным раком молочной железы (как в группе применения летрозолола, так и в группе тамоксифена), 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 группе летрозолола, так и в группе 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).

Нежелательные лекарственные реакции (НЛР), зарегистрированные в клинических исследованиях и при применении препарата в пострегистрационном периоде, перечислены ниже в соответствии с частотой встречаемости.

Частота встречаемости оценивалась следующим образом: «очень часто» - $\geq 10\%$, «часто» - ≥ 1 - $< 10\%$, «нечасто» - $\geq 0,1\%$ - $< 1\%$, «редко» - $\geq 0,01$ - $< 0,1\%$, «очень редко» - $< 0,01\%$, включая отдельные сообщения, частота неизвестна (не может быть определена по имеющимся

данным). В пределах каждой частотной категории НР распределены в порядке уменьшения частоты встречаемости.

Инфекционные и паразитарные заболевания: 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 со стороны обмена веществ и питания: очень часто – гиперхолестеринемия; часто – снижение аппетита, повышение аппетита.

Нарушения психики: часто – депрессия; нечасто – тревожность (включая нервозность), раздражительность.

Нарушения 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 - тромбофлебит (включая тромбофлебит 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.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: 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 сыпь и везикулярную); нечасто – кожный зуд, крапивница; частота неизвестна – ангионевротический отек, синдром Лайелла (токсический эпидермальный

некролиз), синдром Стивенса-Джонсона (злокачественная полиморфная эксудативная эритема).

Нарушения со стороны скелетно-мышечной 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 половых органов и молочных желез: часто – вагинальное кровотечение; нечасто - выделения из влагалища, сухость вульвы и влагалища, боль в молочных железах.

Общие расстройства и нарушения 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.

*- побочные реакции, выявленные в метастатическом периоде.

Травмы, интоксикации и осложнения манипуляций: часто – падение (в некоторых случаях падение являлось следствием других нежелательных явлений (НЯ), таких как головокружение и вертиго).

Описание отдельных НР

Нарушения со стороны сердца

Дополнительно к вышеперечисленным НЯ при адъювантной терапии препаратом летрозолом и тамоксифеном соответственно отмечены следующие НЯ (медиана продолжительности терапии 5 лет): стенокардия, требующая хирургического вмешательства (1,0% 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 препаратом Фемара® в течение 5 лет в сравнении с терапией плацебо в течение 3 лет соответственно отмечались следующие НЯ:

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%).

Побочные реакции со стороны костно-мышечной системы 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.

Если любые из указанных в инструкции побочных эффектов усугубляются, или Вы заметили любые другие побочные эффекты, не указанные в инструкции, сообщите об этом врачу.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Имеются отдельные сообщения о случаях передозировки препаратом Фемара®. Какие-либо специфические методы лечения передозировки неизвестны. Показана симптоматическая и поддерживающая терапия. Летрозол выводится из плазмы крови посредством гемодиализа.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

Летрозол метаболизируется преимущественно в печени с участием изоферментов CYP3A4 и CYP2A6 цитохрома P450. Таким образом, на системное выведение летрозола могут оказывать влияние лекарственные препараты, воздействующие на данные изоферменты.

Метаболизм летрозола мало чувствителен к изоферменту CYP3A4, т.к. насыщение данного фермента происходит только при концентрации летрозола в плазме крови, в 150 раз превышающей его концентрацию в равновесном состоянии при применении препарата в стандартной клинической ситуации.

Лекарственные препараты, приводящие к повышению концентрации летрозола в сыворотке крови

Ингибиторы изоферментов CYP3A4 и CYP2A6 способны угнетать метаболизм летрозола, 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 летрозола. Необходимо соблюдать осторожность при одновременном применении летрозола и мощных ингибиторов изоферментов CYP3A4 и CYP2A6.

Лекарственные препараты, приводящие к снижению концентрации летрозола в сыворотке крови

Индукторы изоферментов CYP3A4 и CYP2A6 способны повышать метаболизм летрозола, тем самым снижая его концентрацию в сыворотке крови. Одновременное применение индукторов данных изоферментов (для изофермента CYP3A4 таковыми являются, например, фенитоин, рифампицин, карбамазепин, фенобарбитал, Зверобой продырявленный) может привести к снижению экспозиции летрозола; для изофермента CYP2A6 индукторы не

известны.

Одновременное применение препарата Фемара® (в дозе 2,5 мг) и тамоксифена в дозе 20 мг/сут 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 НР летрозолола при его применении непосредственно после приема тамоксифена. Механизм данного лекарственного взаимодействия неизвестен.

Влияние летрозолола на концентрацию в сыворотке крови одновременно применяемых препаратов

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 препаратов с узким терапевтическим индексом, выведение которых зависит преимущественно от изофермента CYP2C19 (например, фенитоин, клопидогрел). В данный момент субстраты изофермента CYP2A6 с узким терапевтическим индексом неизвестны.

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

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Нарушение функции почек

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

Нарушение функции печени

У пациенток с нарушением функции печени тяжелой степени (класс С по классификации Чайлд-Пью) системная экспозиция летрозолола 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 препарата Фемара® (см. «Побочные реакции со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани»), в связи с чем рекомендуется тщательный контроль состояния костной ткани в течение всего периода применения препарата.

Тендинит и разрыв сухожилия

Могут возникнуть тендинит и разрывы сухожилий (см. раздел *Побочное действие*). 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 следует определить концентрацию ЛГ, ФСГ и/или эстрадиола. Применение препарата возможно только у пациенток с подтвержденным стабильным постменопаузальным гормональным статусом.

Фертильность

Фармакологическим следствием применения препарата 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.

Лекарственное взаимодействие

Рекомендуется избегать одновременного применения препарата Фемара® с тамоксифеном, другими антиэстрогенными и эстрогенсодержащими препаратами, поскольку перечисленные средства могут ослаблять фармакологическое действие летрозола (см. «*Взаимодействие с другими лекарственными средствами*»). Механизм данного взаимодействия не изучен.

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

ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ, МЕХАНИЗМАМИ

Некоторые побочные эффекты препарата, такие как общая слабость, головокружение и сонливость, 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. При появлении описанных нежелательных явлений следует воздержаться от выполнения указанных видов деятельности.

ФОРМА ВЫПУСКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 2,5 мг. По 10 таблеток в блистере из ПВХ/ПЭ/ПВДХ/Ал. По 3 блистера вместе с инструкцией по применению в картонной пачке. На картонной пачке допускается наличие контроля первого вскрытия.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

При температуре не выше 30 °С, предохранять от воздействия влаги.

Хранить в недоступном для детей месте.

СРОК ГОДНОСТИ

5 лет.

Препарат не применять после истечения срока годности.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА

Отпускают по рецепту.

НАИМЕНОВАНИЕ И АДРЕС ЮРИДИЧЕСКОГО ЛИЦА, НА ИМЯ КОТОРОГО ВЫДАНО РЕГИСТРАЦИОННОЕ УДОСТОВЕРЕНИЕ

Новартис Фарма АГ, Лихтштрассе 35, 4056 Базель, Швейцария / Novartis Pharma AG, Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Switzerland.

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ (все стадии производства)

Новартис Фарма Штейн АГ, Шаффхаузерштрассе, 4332 Штейн, Швейцария / Novartis Pharma Stein AG, Schaffhauserstrasse, 4332 Stein, Switzerland.

Новартис Фарма С.п.А., Виа Провинциале Скито, 131, 80058 Торре Аннунциата (Неаполь), Италия / Novartis Farma S.p.A., Via Provinciale Schito 131, 80058 Torre Annunziata (NA), Italy

ПОЛУЧИТЬ ДОПОЛНИТЕЛЬНУЮ ИНФОРМАЦИЮ О ПРЕПАРАТЕ, А ТАКЖЕ НАПРАВИТЬ ПРЕТЕНЗИИ И ИНФОРМАЦИЮ О НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ЯВЛЕНИЯХ МОЖНО ПО СЛЕДУЮЩЕМУ АДРЕСУ В РОССИИ:

ООО «Новартис Фарма»

125315, г. Москва, Ленинградский проспект, дом 70

тел. (495) 967 12 70

факс (495) 967 12 68