

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

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

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: летрозол.

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 2,5 мг летрозола.

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

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Круглые, слегка двояковыпуклые, со скошенными краями, темно-желтого цвета таблетки, покрытые пленочной оболочкой. На одной стороне напечатано "FV", на другой – "CG".

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Фемара показан к применению у взрослых пациентов:

- 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 неоадъювантной терапии при противопоказаниях к химиотерапии и отсутствии необходимости в экстренном хирургическом вмешательстве.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

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.

Пропуск дозы

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.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

У пациенток в возрасте 65 лет и старше коррекция дозы препарата Фемара не требуется (см. раздел 5.2).

Пациенты 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 менее 10 мл/мин недостаточно (см. раздел 4.4 и 5.2).

Пациенты 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 (см. разделы 4.4 и 5.2).

Дети

Безопасность и эффективность препарата Фемара у пациентов в возрасте младше 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Принимают внутрь, независимо от приема пищи.

4.3. Противопоказания

Гиперчувствительность к летрозолу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

Гормональный репродуктивный статус, включая менопаузу.

Беременность (см. раздел 4.6).

Период грудного вскармливания (см. раздел 4.6).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

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 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 препарата Фемара (см. раздел 4.8), 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 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 следует определить концентрацию ЛГ, ФСГ и/или эстрадиола. Применение препарата возможно только у пациенток с подтвержденным стабильным постменопаузальным гормональным статусом (см. разделы 4.3, 4.6, 5.3).

Лекарственное взаимодействие

Рекомендуется избегать одновременного применения препарата Фемара с тамоксифеном, другими антиэстрогенными и эстрогенсодержащими препаратами, 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).

Лактоза

Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы лопарей или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать этот препарат.

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 препараты, 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 препарата в стандартной клинической ситуации.

Лекарственные препараты, 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 препараты, 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 изофермента CYP3A4 таковыми являются, например, фенитоин, рифампицин, карбамазепин, фенобарбитал, зверобой продырявленный) может привести к снижению экспозиции летрозолола; 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 летрозол 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 летрозол 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.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом (контрацепция у мужчин и женщин)

Пациенток с сохранным 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.

Беременность

Клинических исследований при участии беременных женщин не проводилось. Однако в пострегистрационном периоде имелись сообщения о самопроизвольных абортах и врожденных аномалиях у детей, матери которых принимали летрозол во время беременности.

В исследованиях у животных летрозол продемонстрировал эмбрио- и фетотоксичность, а также тератогенные свойства (см. раздел 5.3).

Применение препарата Фемара во время беременности противопоказано (см. раздел 4.3).

Лактация

Применение препарата в период грудного вскармливания противопоказано (см. раздел 4.3). Следует информировать пациентку о потенциальном риске применения препарата в период грудного вскармливания.

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.

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

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля 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»), алопеция, влагалищное кровотечение).

Табличное резюме нежелательных реакций

НР, 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 ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10\,000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

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

Системно-органный класс	Частота встречаемости	Нежелательные реакции
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
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
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, псориатическую сыпь и везикулярную)
	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	Очень часто	Повышенная утомляемость

введения		(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 НР, таких как головокружение и вертиго)

* побочные 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 (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 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%); тромбозмболические 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.

Сообщения о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации 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, Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 800 550-99-03

Электронная почта: npr@roszdravnadzor.gov.ru

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

Республика Беларусь

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Адрес: 220037, г. Минск, пер. Товарищеский, 2а

Телефон: +375 (17) 242-00-29

Факс: +375 (17) 242-00-29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Сайт: <https://www.rceth.by>

Республика Казахстан

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Адрес: 010000, г. Астана, ул. А.Иманова, 13, 4 этаж

Телефон: +7 7172 235 135

Электронная почта: farm@dari.kz, pdlc@dari.kz, vigilance@dari.kz

Сайт: www.ndda.kz

Республика Армения

ГНКО «Центр экспертизы лекарств и медицинских технологий»

Адрес: 0051, г. Ереван, пр. Комитаса 49/5

Телефон: (+374 10) 20-05-05, (+374 96) 22-05-05

Эл. почта: info@ampra.am; vigilance@pharm.am

Сайт: www.pharm.am

4.9. 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.

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

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.

Фармакодинамические эффекты

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.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

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.

Биотрансформация

Метаболический клиренс летрозолол 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 летрозолол. Через 2 недели после приема меченного радиоактивной меткой летрозолол 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 суточной дозы 2,5 мг. Отмечена некоторая нелинейность фармакокинетики при ежедневном приеме летрозолол 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 летрозолол.

Линейность (нелинейность)

Фармакокинетика была пропорциональна дозе после однократного приема летрозолол 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.

Фармакокинетическая-фармакодинамическая зависимость

Почечная недостаточность

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 летрозоло. С учетом вышесказанного не требуется коррекции дозы препарата у пациенток с нарушением функции почек (при клиренсе креатинина ≥ 10 мл/мин). Данные о применении летрозоло у пациенток с нарушением функции почек тяжелой степени с клиренсом креатинина < 10 мл/мин ограничены.

Печеночная недостаточность

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 летрозоло. Однако, учитывая, что у пациенток, получавших летрозол 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 летрозоло.

Лица пожилого возраста

Фармакокинетические параметры летрозола не зависят от возраста.

5.3. Данные доклинической безопасности

В доклинических исследованиях безопасности, проведенных на стандартных видах животных, не было выявлено признаков системной токсичности или токсичности для органов-мишеней.

Летрозол показал низкую степень острой токсичности у грызунов, подвергшихся воздействию доз до 2000 мг/кг. У собак летрозол в дозе 100 мг/кг вызывал признаки умеренной токсичности.

В исследованиях токсического действия с многократным введением препарата у крыс и собак, продолжительностью до 12 месяцев, основные результаты можно соотнести с фармакологическим действием летрозола. Начиная с 0,3 мг/кг зафиксировано отсутствие наблюдаемых нежелательных эффектов для обоих видов.

Пероральное введение летрозола самкам крыс приводило к снижению соотношения наступивших беременностей к числу спариваний, а также — к увеличению предимплантационных потерь.

В исследовании на неполовозрелых крысах фармакологические эффекты летрозола приводили к скелетным, нейроэндокринным и репродуктивным нарушениям. Рост костей и физиологическое развитие замедлялись, начиная с самой низкой дозы (0,003 мг/кг/день), у самцов и увеличивались, начиная с самой низкой дозы (0,003 мг/кг), у самок. У самок при этой дозе также снижалась минеральная плотность костей (МПК).

В исследованиях мутагенного потенциала летрозола, как *in vitro*, так и *in vivo*, не было выявлено признаков генотоксичности.

В ходе 104-недельного исследования канцерогенности на крысах у самцов крыс не было обнаружено опухолей, связанных с лечением. У самок крыс было обнаружено снижение частоты возникновения доброкачественных и злокачественных опухолей молочной железы при всех дозах летрозола.

В ходе 104-недельного исследования канцерогенности на мышях у самцов не было обнаружено опухолей, связанных с лечением. У самок мышей при всех тестируемых дозах летрозола наблюдалось, как правило, дозозависимое увеличение частоты возникновения

доброкачественных гранулезотектаклеточных опухолей яичника. Считалось, что эти опухоли связаны с фармакологическим ингибированием синтеза эстрогенов, а также, что они могут быть следствием увеличения ЛГ в результате снижения циркулирующего эстрогена.

Пероральное введение летрозолоа беременным крысам линии Спрэг-Доули приводило к небольшому увеличению частоты пороков развития плода (куполообразная голова и сращение позвонков). У новозеландской породы кроликов-альбиносов подобных пороков развития не наблюдалось. Невозможно установить, являлось ли это косвенным следствием фармакологических свойств (ингибирование биосинтеза эстрогенов) или прямым эффектом летрозолоа как такового.

Эффекты, наблюдаемые в доклинических исследованиях, являются следствием доказанного фармакологического действия летрозолоа, что и считается единственной проблемой безопасности при применении у человека по результатам доклинических исследований.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Ядро

Лактозы моногидрат

Целлюлоза микрокристаллическая

Крахмал кукурузный

Карбоксиметилкрахмал натрия

Кремния диоксид коллоидный

Магния стеарат

Оболочка таблетки

Гипромеллоза

Тальк

Макрогол 8000

Суспензия красителя желтого [гипромеллоза (E464), железа оксид желтый (E172)]

Суспензия красителя белого [титана диоксид (E171), гипромеллоза (E464)]

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

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

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 10 таблеток в блистере из ПВХ/ПЭ/ПВДХ/Ал.

По 3 блистера вместе с листком-вкладышем в картонную пачку.

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

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Швейцария / Switzerland

Новартис Фарма АГ / Novartis Pharma AG

Лихтштрассе 35, 4056 Базель / Lichtstrasse 35, 4056 Basel

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Новартис Фарма»

Адрес: 125315, г. Москва, Ленинградский проспект, д. 70

Телефон: +7 495 967 12 70

Факс: +7 495 967 12 68

Электронная почта: drug.safety_russia@novartis.com

Республика Беларусь

Представительство АО «Novartis Pharma Services AG» (Швейцарская Конфедерация) в

Республике Беларусь

Адрес: 220069, г. Минск, пр-т Дзержинского, 5, пом. 3, офис 3-1

Телефон: +375 (17) 360 03 65

Электронная почта: drugsafety.cis@novartis.com

Республика Казахстан

Филиал Компании «Новартис Фарма Сервисэз АГ» в Республике Казахстан

Адрес: 050022, г. Алматы, ул. Курмангазы, 95

Телефон: +7 727 258 24 47

Электронная почта: drugsafety.cis@novartis.com

Республика Армения

ООО «АСТЕРИА»

Адрес: 0051, г. Ереван, ул. Наири Зарян, 72/3

Телефон: +374 115 190 70

Электронная почта: drugsafety.cis@novartis.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(008262)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 24 декабря 2024 года

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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