

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА
ФЕМАРА®/FEMARA®

1809009

РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР:

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ ПРЕПАРАТА: ФЕМАРА®

МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ: летрозол (letrozole)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

СОСТАВ

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

действующее вещество: летрозол 2.5 мг; *вспомогательные вещества:* лактозы моногидрат, целлюлоза микрокристаллическая, крахмал кукурузный, карбоксиметилкрахмал натрия, кремния диоксид коллоидный, магния стеарат, гипромеллоза, тальк, макрогол 8000, краситель железа оксид желтый (17268), титана диоксид.

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

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 постменопаузном 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 Фемары в диапазоне доз от 0,1 до 5 мг нарушения синтеза стероидных гормонов в надпочечниках не наблюдается, тест с 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 Фемары изменений концентраций лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов в плазме крови, изменений функции щитовидной железы, изменений липидного профиля, повышения частоты инфарктов миокарда и инсультов отмечено не было.

На фоне лечения Фемарой слабо повышается частота остеопороза (6,9% по сравнению с 5,5% на плацебо). Однако, частота переломов костей у пациенток, получающих Фемару, не отличается от таковой у здоровых людей того же возраста.

Адювантная терапия Фемарой ранних стадий рака молочной железы снижает риск рецидивов, увеличивает выживаемость без признаков заболевания в течение 5 лет, снижает риск развития вторичных опухолей.

Продленная адъювантная терапия Фемарой снижает риск рецидивов на 42%. Достоверное преимущество по выживаемости без признаков заболевания в группе Фемары отмечалось вне зависимости от вовлеченности лимфатических узлов. Лечение Фемарой снижает смертность пациенток с вовлечением лимфатических узлов на 40%.

Фармакокинетика

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 летрозолола в крови (T_{max}) составляет 1 час при приеме летрозолола натощак и 2 часа - при приеме с пищей; среднее значение максимальной концентрации (C_{max}) составляет 129 ± 20.3 нмоль/л при приеме натощак и 98.7 ± 18.6 нмоль/л - при приеме с пищей, однако степень всасывания летрозолола (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.

Связь летрозолола с белками плазмы крови составляет приблизительно 60% (преимущественно с альбумином - 55%). Концентрация летрозолола в эритроцитах составляет около 80% от таковой в плазме крови. Кажущийся объем распределения в равновесном состоянии составляет около 1.87 ± 0.47 л/кг. Равновесная концентрация достигается в течение 2-6 недель ежедневного приема суточной дозы 2.5 мг. Фармакокинетика нелинейна. Кумуляции при длительном применении не отмечено.

Летрозол в значительной степени подвергается метаболизму под действием изоферментов CYP3A4 и CYP2A6 цитохрома P450 с образованием фармакологически неактивного карбинолового соединения.

Выводится преимущественно почками в виде метаболитов, в меньшей степени - через кишечник. Конечный период полувыведения ($T_{1/2}$) составляет 48 ч.

Фармакокинетические параметры летрозолола не зависят от возраста пациента.

При почечной недостаточности фармакокинетические параметры не изменяются.

При умеренно выраженном нарушении функции печени (Child-Pugh B) средние величины AUC хотя и выше на 37%, но остаются в пределах того диапазона значений, которые отмечаются у лиц без нарушений функции печени. У больных с циррозом печени и тяжелыми нарушениями ее функции (Child-Pugh C) AUC увеличивается на 95% и $T_{1/2}$ на 187%. Однако, учитывая хорошую переносимость высоких доз препарата (5-10 мг/сут) в этих случаях необходимости изменять дозу летрозолола нет.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

- Ранние стадии рака молочной железы, клетки которого имеют рецепторы к гормонам, у женщин в постменопаузе, в качестве адъювантной терапии.
- Ранние стадии рака молочной железы у женщин в постменопаузе после завершения стандартной адъювантной терапии тамоксифеном в качестве продленной адъювантной терапии.
- Распространенные гормонозависимые формы рака молочной железы у женщин в постменопаузе (терапия первой линии).
- Распространенные формы рака молочной железы у женщин в постменопаузе (естественной или вызванной искусственно), получавших предшествующую терапию антиэстрогенами.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- Повышенная чувствительность к летрозолу или любому другому компоненту препарата.
- Эндокринный статус, характерный для репродуктивного периода.
- Беременность, период кормления грудью.
- Возраст до 18 лет.

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

Нет данных о применении Фемары у пациенток с клиренсом креатинина менее 10 мл/мин. Перед назначением Фемары таким пациенткам следует тщательно взвесить соотношение между потенциальным риском и ожидаемым эффектом лечения.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.

Внутрь, независимо от приема пищи.

Взрослые. Рекомендуемая доза Фемары составляет 2.5 мг 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 Фемары следует прекратить.

У пациенток пожилого возраста коррекция дозы Фемары не требуется.

Пациентки с нарушением функции печени и/или почек. При нарушениях функции печени или почек (клиренс креатинина ≥ 10 мл/мин) коррекции дозы препарата не требуется. Тем не менее, при тяжелых нарушениях функции печени (по шкале Child-Pugh C) пациентки должны находиться под постоянным наблюдением.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Как правило, побочные реакции были слабо или умеренно выраженные и в основном связаны с подавлением синтеза эстрогенов.

Частота возникновения побочных реакций оценивается следующим образом: возникающие "очень часто" - $>10\%$, "часто" - $>1-10\%$, "иногда" - $\geq 0.1\% - <1\%$, "редко" - $>0.01-0.1\%$, "очень редко" - $<0.01\%$, включая отдельные сообщения.

Со стороны системы пищеварения: часто – тошнота, рвота, диспепсия, запор, диарея; иногда - боли в животе, стоматит, сухость во рту, повышение активности «печеночных» ферментов.

Со стороны нервной системы: часто - головная боль, головокружение, депрессия; иногда - тревога, нервозность, раздражительность, сонливость, бессонница, ухудшение памяти, дизестезия, парестезия, гипестезия, нарушения вкусового восприятия, эпизоды нарушения мозгового кровообращения.

Со стороны органов кроветворения: иногда - лейкопения.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: иногда - ощущение сердцебиения, тахикардия, тромбоз поверхностных и глубоких вен, повышение артериального давления (АД), ишемическая болезнь сердца (стенокардия, инфаркт миокарда, сердечная недостаточность), тромбоэмболия; редко - эмболия легочной артерии, тромбоз артерий, инсульт.

Со стороны дыхательной системы: иногда - одышка, кашель.

Со стороны кожи и кожных придатков: часто - алопеция, повышенная потливость, кожная сыпь (включая эритематозную, макулопапулезную, везикулярную сыпь, псориазоподобные высыпания); иногда - кожный зуд, сухость кожи, крапивница; очень редко - ангионевротический отек, анафилактические реакции.

Со стороны скелетно-мышечной системы: очень часто - артралгия; часто - миалгия, боли в костях, остеопороз, переломы костей, иногда - артрит.

Со стороны органов чувств: иногда - катаракта, раздражение глаз, «затуманивание» зрения, нарушение вкусовых ощущений.

Со стороны мочевыводящей системы: иногда - учащенное мочеиспускание, инфекции мочевыводящих путей.

Со стороны репродуктивной системы: иногда - 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, гиперхолестеринемия, анорексия, повышение аппетита; иногда - снижение массы тела, жажда, гипертермия (пирексия), сухость слизистых оболочек, генерализованные отеки, боли в опухолевых очагах.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

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

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

При одновременном назначении 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. Тем не менее, следует соблюдать осторожность при совместном применении летрозола и препаратов, метаболизирующихся преимущественно при участии вышеназванных изоферментов и имеющих узкий терапевтический индекс.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Пациентки с тяжелыми нарушениями функции печени должны находиться под постоянным наблюдением.

Во время терапии Фемарой, учитывая потенциальную возможность наступления беременности, женщинам в перименопаузальном и раннем постменопаузальном периоде следует использовать надежные способы контрацепции до установления стабильного постменопаузального гормонального уровня.

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 этой связи следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и механизмами.

ФОРМА ВЫПУСКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 2,5 мг. По 10 таблеток в блистере. По 3 блистера вместе с инструкцией по применению в картонной пачке.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

В сухом месте при температуре не выше 30 °C.

Хранить в недоступном для детей месте.

Список Б.

СРОК ГОДНОСТИ

5 лет.

Препарат не использовать по истечении срока годности.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

По рецепту.

НОВАРТИС ФАРМА АГ, ШВЕЙЦАРИЯ, ПРОИЗВЕДЕНО НОВАРТИС ФАРМА ШТЕЙН АГ,
ШВЕЙЦАРИЯ/ NOVARTIS PHARMA AG, SWITZERLAND, MANUFACTURED BY NOVARTIS
PHARMA STEIN AG, SWITZERLAND

АДРЕС:

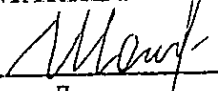
ЛИХТШТРАССЕ 35, 4056 БАЗЕЛЬ, ШВЕЙЦАРИЯ/LICHTSTRASSE 35, 4056 BASEL, SWITZERLAND

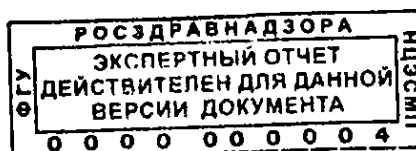
ДОПОЛНИТЕЛЬНУЮ ИНФОРМАЦИЮ О ПРЕПАРАТЕ МОЖНО ПОЛУЧИТЬ ПО АДРЕСУ:

115035, Москва, Садовническая ул., 82/2

тел. (495) 967 12 70

факс (495) 967 12 68

 NOVARTIS	
NOVARTIS PHARMA	
MARKET ACCESS	
date	
Директор Департамента вывода	
препаратов на рынок	
О.В. Широкова	



55127 7