

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Фемара®

таблетки покрытые пленочной оболочкой 2,5 мг
Новартис Фарма Штейн АГ, Швейцария

Изменение № 2

Дата внесения Изменения « 03 » июня 20 11 г.

Старая редакция	Новая редакция
СОСТАВ: 1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит: <i>действующее вещество:</i> летрозол 2,5 мг; <i>вспомогательные вещества:</i> лактозы моногидрат, целлюлоза микрокристаллическая, крахмал кукурузный, карбоксиметилкрахмал натрия, кремния диоксид коллоидный, магния стеарат, гипромеллоза, тальк, макрогол 8000, краситель железа оксид желтый (17268), титана диоксид.	СОСТАВ: 1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит: <u>Ядро:</u> <i>действующее вещество:</i> летрозол 2,5 мг; <i>вспомогательные вещества:</i> 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. <u>Оболочка таблетки:</u> гипромеллоза 1,838 мг, тальк 1,331 мг, макрогол 8000 0,333 мг, краситель железа оксид желтый (17268) 0,249 мг, титана диоксид 0,249 мг.
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	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

эстрогена 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.

Адьювантная 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 адьювантная 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%.

концентрации эстрадиола, эстрогена и эстрогена сульфата в плазме крови на 75-95% от исходного содержания. Супрессия синтеза эстрогенов поддерживается на протяжении всего периода лечения.

При применении летрозолола 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 летрозолола 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 летрозолом слабо повышается частота остеопороза (6,9% по сравнению с 5,5% на плацебо). Однако, частота переломов костей у пациенток, получающих летрозол, 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%. Достоверное преимущество по выживаемости без признаков заболевания в группе летрозолола отмечалось вне зависимости от вовлеченности лимфатических узлов. Лечение летрозолом снижает смертность пациенток с вовлечением лимфатических узлов на 40%. Продленная адьювантная терапия летрозолом после окончания 5 лет терапии тамоксифеном приводила к достоверному снижению риска прогрессирования и развития рака контралатеральной молочной железы

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 летрозола в 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 ± 20.3 нмоль/л при приеме натощак и 98.7 ± 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 в скорости всасывания расцениваются как не имеющие клинического значения, поэтому летрозол можно принимать независимо от приема пищи.

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. 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 летрозола не зависят от возраста пациента.

При почечной недостаточности

по сравнению с плацебо.

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 летрозола в 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 ± 20.3 нмоль/л при приеме натощак и 98.7 ± 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 в скорости всасывания расцениваются как не имеющие клинического значения, поэтому летрозол можно принимать независимо от приема пищи.

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. 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 летрозола 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 летрозола нет.

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.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Имеются отдельные сообщения о случаях передозировки Фемары. Какие-либо

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 летрозола нет.

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

Нет данных о применении препарата Фемара® у пациенток с клиренсом креатинина менее 10 мл/мин. Перед назначением препарата Фемара® 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 препарата Фемара® 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 препарата Фемара® следует прекратить.

У пациенток пожилого возраста коррекция дозы препарата Фемара® 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.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Имеются отдельные сообщения о случаях передозировки препаратом Фемара®.

специфические методы лечения передозировки неизвестны. Показана симптоматическая и поддерживающая терапия. Летрозол выводится из плазмы посредством гемодиализа.

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.

Какие-либо специфические методы лечения передозировки неизвестны. Показана симптоматическая и поддерживающая терапия. Летрозол выводится из плазмы посредством гемодиализа.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

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

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

Влияние на способность управлять автотранспортом 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 этой связи следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и механизмами.

Фадеев Д.А

Генеральный Директор

ООО «Новартис Фарма»


