

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Фемара®**Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 2,5 мг**

Новартис Фарма Штейн АГ, Швейцария.

Изменение № 5

Дата внесения Изменения « » 05 02 14 20__ г.

Старая редакция	Новая редакция
Фармакологические свойства	Фармакологические свойства
Фармакодинамика	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.	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.	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	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

Старая редакция	Новая редакция
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,	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 аденокортикотропным гормоном (АКТГ) не выявляет нарушений синтеза альдостерона или кортизола. Дополнительного назначения глюкокортикостероидов и минералокортикостероидов 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,

Старая редакция	Новая редакция
снижает риск развития вторичных опухолей. Продленная адъювантная терапия летрозолом снижает риск рецидивов на 42%. Достоверное преимущество по выживаемости без признаков заболевания в группе летрозола отмечалось вне зависимости от вовлеченности лимфатических узлов. Лечение летрозолом снижает смертность пациенток с вовлечением лимфатических узлов на 40%. Продленная адъювантная терапия летрозолом после окончания 5 лет терапии тамоксифеном приводила к достоверному снижению риска прогрессирования и развития рака контралатеральной молочной железы 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	снижает риск развития вторичных опухолей. Продленная адъювантная терапия летрозолом снижает риск рецидивов на 42%. Достоверное преимущество по выживаемости без признаков заболевания в группе летрозола отмечалось вне зависимости от вовлеченности лимфатических узлов. Лечение летрозолом снижает смертность пациенток с вовлечением лимфатических узлов на 40%. Продленная адъювантная терапия летрозолом после окончания 5 лет терапии тамоксифеном приводила к достоверному снижению риска прогрессирования и развития рака контралатеральной молочной железы 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

Старая редакция	Новая редакция
(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	(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

Старая редакция	Новая редакция
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.	фармакокинетические параметры не изменяются. При нарушении функции печени средней степени тяжести (Чайлд-Пью В) 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 (Чайлд-Пью С) 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.
Показания к применению Препарат не показан для терапии рака молочной железы, не содержащего рецепторов к стероидным гормонам (эстрогену или прогестерону). 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	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

Старая редакция	Новая редакция
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.	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.
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	С осторожностью Следует соблюдать осторожность при применении препарата Фемара® у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (класс С по шкале Чайлд-Пью), тяжелой почечной

Старая редакция	Новая редакция
соотношение между потенциальным риском и ожидаемым эффектом лечения. Так как препарата Фемара® назначается только пациенткам в постменопаузе, то в случае невыясненного статуса гормональной регуляции функции репродуктивной системы рекомендовано провести исследование на определение уровней лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликул-стимулирующего гормона (ФСГ) и/или эстрадиола до начала лечения. <i>Фертильность</i> Повышение уровня ФСГ в сыворотке крови приводит к стимуляции роста фолликулов и может вызвать овуляцию. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. Внутрь, независимо от приема пищи. В случае пропуска дозы ее необходимо принять как можно скорее, однако избегая дублирования (если время принятия следующей дозы практически наступило). Превышение суточной дозы >2.5 мг грозит усилением системных эффектов препарата. 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	недостаточностью (клиренс креатинина менее 10 мл/мин). СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ Внутрь, независимо от приема пищи. В случае пропуска дозы ее необходимо принять как можно скорее, однако избегая дублирования (если время принятия следующей дозы практически наступило). Превышение суточной дозы >2.5 мг грозит усилением системных эффектов препарата. 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

Старая редакция	Новая редакция
заболевания прием препарата Фемара® следует прекратить.	заболевания прием препарата Фемара® следует прекратить.
В неоадьювантном (предоперационном периоде) режиме лечение препаратом Фемара® должно продолжаться в течение 4-8 месяцев для достижения оптимального сокращения размеров опухоли. При недостижении адекватного ответа опухоли на лечение прием препарата Фемара® должен быть прекращен, необходимо решать вопрос о хирургическом или других видах лечения.	В неоадьювантном (предоперационном периоде) режиме лечение препаратом Фемара® должно продолжаться в течение 4-8 месяцев для достижения оптимального сокращения размеров опухоли. При недостижении адекватного ответа опухоли на лечение прием препарата Фемара® должен быть прекращен, необходимо решать вопрос о хирургическом или других видах лечения.
<i>Пациентки с нарушением функции печени</i>	<i>Пациентки с нарушением функции печени</i>
При незначительных и умеренных нарушениях функции печени коррекции дозы препарата Фемара® не требуется (класс А или В по шкале Child-Pugh). Данных о применении у пациенток с тяжелыми нарушениями функции печени (класс С по шкале Child-Pugh) недостаточно, в связи с чем применение препарата у таких пациенток должно осуществляться при постоянном контроле врача.	При нарушениях функции печени легкой и средней степени тяжести коррекции дозы препарата Фемара® не требуется (класс А или В по шкале Чайлд-Пью). Данных о применении у пациенток с тяжелыми нарушениями функции печени (класс С по шкале Чайлд-Пью) недостаточно, в связи с чем применение препарата у таких пациенток должно осуществляться при постоянном контроле врача.
<i>Пациентки с нарушением функции почек</i>	<i>Пациентки с нарушением функции почек</i>
При нарушениях функции почек (клиренс креатинина ≥ 10 мл/мин) коррекции дозы препарата не требуется. Данных о применении у пациенток с клиренсом креатинина < 10 мл/мин недостаточно.	При нарушениях функции почек (клиренс креатинина ≥ 10 мл/мин) коррекции дозы препарата не требуется. Данных о применении у пациенток с клиренсом креатинина < 10 мл/мин недостаточно.
<i>Пациентки в возрасте ≥ 65 лет</i>	<i>Пациентки в возрасте ≥ 65 лет</i>
У пациенток пожилого возраста коррекция дозы препарата Фемара® не требуется.	У пациенток пожилого возраста коррекция дозы препарата Фемара® не требуется.

Старая редакция	Новая редакция
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%, "нечасто" - $\geq 0.1\%$ - <1%, "редко" - >0.01-0.1%, "очень редко" - <0.01%, включая отдельные сообщения. Инфекционные и паразитарные заболевания: нечасто - инфекции мочевыводящих путей. Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы): нечасто - боль в области опухолевого поражения. 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 — анорексия, повышение аппетита. Нарушения психики: часто — депрессия; нечасто — тревожность (включая нервозность), раздражительность. Нарушения со стороны нервной системы: часто — головная боль, головокружение;	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%, "нечасто" - $\geq 0.1\%$ - <1%, "редко" - >0.01 - <0.1%, "очень редко" - <0.01%, включая отдельные сообщения. 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 — анорексия, повышение аппетита. Нарушения психики: часто — депрессия; нечасто — тревожность (включая нервозность), раздражительность. Нарушения со стороны нервной системы: часто — головная боль, головокружение;

Старая редакция	Новая редакция
нечасто — сонливость, бессонница, ухудшение памяти, нарушение чувствительности (включая парестезию, гипестезию), нарушения вкусового восприятия, эпизоды нарушения мозгового кровообращения, синдром запястного канала. Нарушения со стороны органа зрения: нечасто — катаракта, раздражение глаз, «затуманивание» зрения. Нарушения со стороны сердца: нечасто - ощущение сердцебиения*, тахикардия, ишемическая болезнь сердца (включая впервые выявленную или ухудшение течения имеющейся стенокардии, стенокардию, требующую хирургического вмешательства, инфаркт миокарда, ишемия миокарда). Нарушения со стороны сосудов: очень часто — приступообразные ощущения жара («приливы»); часто - повышение артериального давления (АД); нечасто - тромбофлебит (включая тромбофлебит поверхностных и глубоких вен); редко - эмболия легочной артерии, тромбоз артерий, инсульт. Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: нечасто — диспноэ, кашель. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: часто - тошнота*, рвота, диспепсия, запор, диарея, боли в животе; нечасто - стоматит, сухость во рту.	нечасто — сонливость, бессонница, ухудшение памяти, нарушение чувствительности (включая парестезию, гипестезию), нарушения вкусового восприятия, эпизоды нарушения мозгового кровообращения, синдром запястного канала. Нарушения со стороны органа зрения: нечасто — катаракта, раздражение глаз, «затуманивание» зрения. Нарушения со стороны сердца: нечасто - ощущение сердцебиения*, тахикардия, ишемическая болезнь сердца (включая впервые выявленную или ухудшение течения имеющейся стенокардии, стенокардию, требующую хирургического вмешательства, инфаркт миокарда, ишемия миокарда). Нарушения со стороны сосудов: очень часто — приступообразные ощущения жара («приливы»); часто - повышение артериального давления (АД); нечасто - тромбофлебит (включая тромбофлебит поверхностных и глубоких вен); редко - эмболия легочной артерии, тромбоз артерий, инсульт. Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: нечасто — диспноэ, кашель. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: часто - тошнота*, рвота, диспепсия, запор, диарея, боли в животе; нечасто - стоматит, сухость во рту.

Старая редакция	Новая редакция
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: нечасто - повышение активности «печеночных» ферментов; очень редко - гепатит. Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: очень часто - повышенная потливость; часто - алоpecia, сухость кожи, сыпь (включая эритематозную, макулопапулезную, псориазиформную и везикулезную); нечасто - кожный зуд, крапивница; частота неизвестна - ангионевротический отек, синдром Лайелла (токсический эпидермальный некролиз), Синдром Стивенса-Джонсона (злокачественная полиморфная экссудативная эритема). Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: очень часто - артралгия; часто - миалгия, боль в костях*, остеопороз, переломы костей; нечасто - артрит; частота неизвестна - синдром щелкающего пальца. Со стороны почек и мочевыводящих путей: нечасто - учащенное мочеиспускание. Со стороны половых органов и молочных желез: часто - вагинальное кровотечение; нечасто - выделения из влагалища, сухость влагалища, боль в молочных железах. Общие расстройства и нарушения в месте введения: очень часто - усталость (включая	Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: нечасто - повышение активности «печеночных» ферментов; очень редко - гепатит. Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: очень часто - повышенная потливость; часто - алоpecia, сухость кожи, сыпь (включая эритематозную, макулопапулезную, псориазиформную и везикулезную); нечасто - кожный зуд, крапивница; частота неизвестна - ангионевротический отек, синдром Лайелла (токсический эпидермальный некролиз), Синдром Стивенса-Джонсона (злокачественная полиморфная экссудативная эритема). Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: очень часто - артралгия; часто - миалгия, боль в костях*, остеопороз, переломы костей; нечасто - артрит; частота неизвестна - синдром щелкающего пальца. Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: нечасто - учащенное мочеиспускание. Нарушения со стороны половых органов и молочных желез: часто - вагинальное кровотечение; нечасто - выделения из влагалища, сухость влагалища, боль в молочных железах. Общие расстройства и нарушения в месте

Старая редакция	Новая редакция
астению и ощущение дискомфорта); часто – периферические отеки; нечасто – общие отеки, сухость слизистых оболочек, жажда. Лабораторные и инструментальные данные: часто – увеличение массы тела; нечасто – снижение массы тела. *- побочные реакции, выявленные в метастатическом периоде.	введения: очень часто – повышенная утомляемость (включая астению и ощущение дискомфорта); часто – периферические отеки; нечасто – генерализованный отек, сухость слизистых оболочек, жажда, лихорадка. Лабораторные и инструментальные данные: часто – увеличение массы тела; нечасто – снижение массы тела. *- побочные реакции, выявленные в метастатическом периоде.
Отдельные побочные реакции	Отдельные побочные реакции
Побочные реакции со стороны сердца	Побочные реакции со стороны сердца
При адъювантной терапии препаратом Фемара® в течении 5 лет в сравнении с терапией плацебо в течение 3 лет отмечались следующие побочные реакции: стенокардия, требующая хирургического вмешательства встречалась - в 0.8% случаев и в 0.6% случаев, соответственно; ишемическая болезнь сердца (включая впервые выявленную или ухудшение течения имеющейся стенокардии) – в 1.4% и в 1.0% случаев, соответственно; инфаркт миокарда – в 1.0% и в 0.7% случаев, соответственно; тромбоэмболические явления - в 0.9% и в 0.3% случаев, соответственно; инсульт/транзиторная ишемическая атака - в 1.5% и в 0.8% случаев, соответственно.	При адъювантной терапии препаратом Фемара® в течении 5 лет в сравнении с терапией плацебо в течение 3 лет отмечались следующие побочные реакции: стенокардия, требующая хирургического вмешательства встречалась - в 0.8% случаев и в 0.6% случаев, соответственно; ишемическая болезнь сердца (включая впервые выявленную или ухудшение течения имеющейся стенокардии) – в 1.4% и в 1.0% случаев, соответственно; инфаркт миокарда – в 1.0% и в 0.7% случаев, соответственно; тромбоэмболические явления - в 0.9% и в 0.3% случаев, соответственно; инсульт/транзиторная ишемическая атака - в 1.5% и в 0.8% случаев, соответственно.
Побочные реакции со стороны скелетно-мышечной ткани	Побочные реакции со стороны костно-мышечной системы и соединительной

Старая редакция	Новая редакция
При адъювантной терапии препаратом Фемара® в течении 5 лет в сравнении с терапией плацебо в течение 3 лет отмечались следующие побочные реакции: переломы костей – в 10.4% и в 5.8% случаев, соответственно; остеопороз – в 12.2% и в 6.4% случаев, соответственно. <i>Если любые из указанных в инструкции побочных эффектов усугубляются, или Вы заметили любые другие побочные эффекты не указанные в инструкции, сообщите об этом врачу.</i>	ткани При адъювантной терапии препаратом Фемара® в течении 5 лет в сравнении с терапией плацебо в течение 3 лет отмечались следующие побочные реакции: переломы костей – в 10.4% и в 5.8% случаев, соответственно; остеопороз – в 12.2% и в 6.4% случаев, соответственно. <i>Если любые из указанных в инструкции побочных эффектов усугубляются, или Вы заметили любые другие побочные эффекты не указанные в инструкции, сообщите об этом врачу.</i>
ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ Летрозол метаболизируется преимущественно в печени с участием изоферментов CYP3A4 и CYP2A6 цитохрома Р 450. На системную элиминацию летрозола могут оказывать влияние лекарственные препараты, воздействующие на данные изоферменты. Метаболизм летрозола демонстрирует низкое сродство с изоферментом CYP3A4, так как данный изофермент в обычных клинических ситуациях в концентрациях, в 150 раз превышающих равновесные значения летрозола в плазме крови, не обладает способностью подавлять метаболизм летрозола.	ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ Летрозол метаболизируется преимущественно в печени с участием изоферментов CYP3A4 и CYP2A6 цитохрома Р 450. На системную элиминацию летрозола могут оказывать влияние лекарственные препараты, воздействующие на данные изоферменты. Метаболизм летрозола демонстрирует низкое сродство с изоферментом CYP3A4, так как данный изофермент в обычных клинических ситуациях в концентрациях, в 150 раз превышающих равновесные значения летрозола в плазме крови, не обладает способностью подавлять метаболизм летрозола.

Старая редакция	Новая редакция
Лекарственные препараты, приводящие к повышению концентрации летрозолола в сыворотке крови Ингибиторы изоферментов CYP3A4 и CYP2A6 способны снижать 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 назначении пациентам при одновременном назначении летрозолола и мощных ингибиторов изоферментов CYP3A4 и CYP2A6.	Лекарственные препараты, приводящие к повышению концентрации летрозолола в сыворотке крови Ингибиторы изоферментов CYP3A4 и CYP2A6 способны снижать 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)	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)

Старая редакция	Новая редакция
может привести к снижению экспозиции летрозоло; 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 летрозоло в сыворотке крови в среднем на 38%. Клинических данных о влиянии на эффективность и безопасность применения препарата Фемара® после назначения тамоксифена нет. Лекарственные препараты, чья концентрация в сыворотке крови зависит от применения летрозоло <i>In vitro</i> летрозол ингибирует изофермент CYP2A6 цитохрома Р 450 и незначительно CYP2C19, клиническое значение данного явления не установлено. Необходимо соблюдать осторожность при назначении летрозоло одновременно с лекарственными препаратами с узким терапевтическим индексом, выведение которых зависит преимущественно от изофермента CYP2C19 (например, фенитоин, клопидогрель). Лекарственных препаратов с узким терапевтическим индексом для изофермента CYP2A6 в настоящее время неизвестно. При одновременном назначении летрозоло с циметидином (известным неспецифическим ингибитором изоферментов CYP2C19 и CYP3A4) и варфарином (чувствительным	может привести к снижению экспозиции летрозоло; 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 летрозоло в сыворотке крови в среднем на 38%. Клинических данных о влиянии на эффективность и безопасность применения препарата Фемара® после назначения тамоксифена нет. Лекарственные препараты, чья концентрация в сыворотке крови зависит от применения летрозоло <i>In vitro</i> летрозол ингибирует изофермент CYP2A6 цитохрома Р 450 и незначительно изофермент CYP2C19, клиническое значение данного явления не установлено. Необходимо соблюдать осторожность при одновременном применении летрозоло и лекарственных препаратов с узким терапевтическим индексом, выведение которых зависит преимущественно от изофермента CYP2C19 (например, фенитоин, клопидогрель). Лекарственных препаратов с узким терапевтическим индексом для изофермента CYP2A6 в настоящее время неизвестно. При одновременном назначении летрозоло с циметидином (известным неспецифическим ингибитором изоферментов CYP2C19 и

Старая редакция	Новая редакция
субстратом изофермента CYP2C9 с узким терапевтическим окном, который часто назначается в качестве сопутствующей терапии пациенткам, принимающим препарат Фемара®) клинически значимых взаимодействий не наблюдается.	CYP3A4) и варфарином (чувствительным субстратом изофермента CYP2C9 с узким терапевтическим индексом, который часто назначается в качестве сопутствующей терапии пациенткам, принимающим препарат Фемара®) клинически значимых взаимодействий не наблюдается.
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.	ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ Пациентки с тяжелыми нарушениями функции печени должны находиться под постоянным наблюдением. 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 соотношение между потенциальным риском и ожидаемым эффектом лечения. Так как препарат Фемара® применяется только у пациенток в постменопаузе, в случае невыясненного статуса гормональной регуляции репродуктивной системы рекомендовано определить концентрацию лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликул-стимулирующего гормона (ФСГ) и/или эстрадиола до начала лечения. Повышение уровня ФСГ в сыворотке крови приводит к стимуляции роста фолликулов и может вызвать овуляцию, в

Старая редакция	Новая редакция
	связи с чем во время терапии препаратом Фемара®, существует потенциальная возможность наступления беременности у женщин в перименопаузальном и раннем постменопаузальном периоде. В таких случаях следует использовать надежные методы контрацепции до установления стабильного постменопаузального гормонального уровня у данной категории пациенток. 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. Рекомендуется избегать одновременного применения препарата Фемара® с тамоксифеном, другими антиэстрогенными и эстрогенсодержащими препаратами, поскольку перечисленные средства могут ослаблять фармакологическое действие летрозолола (см. «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). Механизм данного взаимодействия не изучен. Препарат не показан для терапии рака

Старая редакция	Новая редакция
<i>Влияние на способность управлять автотранспортом и работать с механизмами</i> 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.	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.

Широкова О.В.

Директор Департамента
вывода препаратов на рынок
ООО «Новартис Фарма»

