

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ФЕМАРА®

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 2,5 мг

Новартис Фарма Штейн АГ, Швейцария

Изменение №8

230418

Дата внесения изменения «_____» _____ 20____ г.

Старая редакция	Новая редакция
ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА <i>Фармакодинамика</i>	ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА <i>Механизм действия</i> 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.

Старая редакция	Новая редакция
Летрозол оказывает антиэстрогенное действие, селективно ингибирует ароматазу (фермент синтеза эстрогенов) путем высокоспецифичного конкурентного связывания с субъединицей этого фермента - гемом цитохрома Р450. 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 летрозолоа в суточной дозе 0.1-5 мг приводит к снижению концентрации эстрадиола, эстроа и эстроа сульфата в плазме крови на 75-95% от исходного содержания.	Летрозол является нестероидным ингибитором ароматазы, оказывает антиэстрогенное действие, селективно ингибируя ароматазу путем высокоспецифичного конкурентного связывания с субъединицей этого фермента - гемом цитохрома Р450. Блокирует синтез эстрогенов во всех тканях. Фармакодинамика У здоровых женщин в постменопаузе при приеме летрозолоа однократно в дозах 0,1 мг, 0,5 мг и 2,5 мг отмечено уменьшение активности эстроа 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 летрозолоа в суточной дозе от 0,1 мг до 5 мг приводит к снижению концентрации эстрадиола, эстроа и эстроа сульфата в плазме крови на 75-95% от исходного уровня. При применении в дозе

Старая редакция	Новая редакция
Супрессия синтеза эстрогенов поддерживается на протяжении всего периода лечения. При применении летрозола 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.	0,5 мг и выше показатели концентрации эстрогена и эстрогена 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

Старая редакция	Новая редакция
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	(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 летрозолола 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.

Старая редакция	Новая редакция
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 (при оценке по площади под кривой	Фармакокинетика <i>Всасывание</i> 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

Старая редакция	Новая редакция
“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.	«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 неизменное вещество, таким образом, системная экспозиция метаболитов крайне низкая. Летрозол быстро и в значительной степени распределяется в тканях. Кажущийся объем распределения в равновесном состоянии составляет около $1,87 \pm 0,47$ л/кг. Метаболизм Метаболический клиренс летрозола осуществляется под воздействием изоферментов CYP3A4 и CYP2A6 цитохрома P450 с образованием фармакологически неактивного карбинолового метаболита ($CL_m=2,1$ л/час). Метаболический клиренс

Старая редакция	Новая редакция
Равновесная концентрация достигается в течение 2-6 недель ежедневного приема суточной дозы 2.5 мг. Фармакокинетика нелинейна.	сравнительно более медленный относительно скорости печеночного кровотока (около 90 л/час). Образование второстепенных неуставленных метаболитов, а также непосредственное выведение почками и через кишечник играют незначительную роль в выведении летрозол. Через 2 недели после приема меченного радиоактивной меткой летрозол 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 неуставленных метаболитов и около 6% - на долю неизмененного вещества. <i>Выведение</i> 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 летрозол в дозе 2,5 мг, т.к. концентрация в плазме крови в равновесном состоянии примерно в 7 раз выше концентрации, измеренной после

Старая редакция	Новая редакция
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.	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 летрозола. <i>Линейность/нелинейность</i> Фармакокинетика была пропорциональна дозе после однократного приема летрозола 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

Старая редакция	Новая редакция
Фармакокинетические параметры летрозолола не зависят от возраста пациента. При почечной недостаточности фармакокинетические параметры не изменяются.	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. <i>Фармакокинетика в особых случаях</i> Фармакокинетические параметры летрозолола не зависят от возраста. <i>Нарушение функции почек</i> В исследованиях у женщин добровольцев в постменопаузе с нарушением функции почек различной степени (суточный клиренс креатинина 9-116 мл/мин) после однократного приема в дозе 2,5 мг, а также у пациенток с метастатическим раком молочной железы в рамках второй линии терапии, не отмечено изменений фармакокинетических показателей и системной экспозиции летрозолола. С учетом вышесказанного не требуется коррекции дозы препарата у пациенток с нарушением функции почек (при

Старая редакция	Новая редакция
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 летрозол не.	клиренсе креатинина ≥ 10 мл/мин). Данные о применении летрозол у пациенток с нарушением функции почек тяжелой степени с клиренсом креатинина < 10 мл/мин ограничены. <i>Нарушение функции печени</i> 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 летрозол. Однако, учитывая, что у пациенток, получавших летрозол в дозах 5-10 мг, не отмечалось увеличения токсичности, коррекция дозы в случае нарушения функции печени тяжелой

Старая редакция	Новая редакция
	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 летрозолоа.
ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ ▪ Повышенная чувствительность к летрозолу или любому другому компоненту препарата. ▪ Эндокринный статус, характерный для репродуктивного периода. ▪ Беременность, период кормления грудью. ▪ Возраст до 18 лет.	ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ • Повышенная чувствительность к летрозолу или любому другому компоненту препарата. • Гормональный репродуктивный статус, включая пременопаузу. • Беременность, период грудного вскармливания. • Возраст до 18 лет.
С ОСТОРОЖНОСТЬЮ Следует соблюдать осторожность при применении препарата Фемара® у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (класс С по шкале Чайлд-Пью), тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина менее 10 мл/мин).	С ОСТОРОЖНОСТЬЮ Следует соблюдать осторожность при применении препарата Фемара® у пациенток с нарушением функции печени тяжелой степени (класс С по классификации Чайлд-Пью), нарушением функции почек тяжелой степени (клиренс креатинина менее 10 мл/мин).
Раздел отсутствует.	ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В

Старая редакция	Новая редакция
	ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ <i>Применение препарата во время беременности</i> В исследованиях у животных летрозол продемонстрировал эмбио- и фетотоксичность, а также тератогенные свойства. Пациенток с сохраненным репродуктивным потенциалом, в том числе пациенток в перименопаузальном периоде и в раннем постменопаузальном периоде следует информировать о необходимости адекватной контрацепции до установления стабильного постменопаузального гормонального статуса. Применение препарата в период грудного вскармливания противопоказано. Следует информировать пациентку о потенциальном риске применения препарата в период грудного вскармливания.
СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ 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.	СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ Препарат принимают внутрь, независимо от приема пищи. В случае пропуска дозы ее необходимо принять как можно раньше, если время приема следующей дозы практически наступило, забытую дозу следует пропустить и последующие дозы препарата следует принимать в

Старая редакция	Новая редакция
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. В неоадъювантном (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. Пациентки с нарушением функции печени При нарушениях функции печени легкой и	стандартное время. Недопустим прием двойной дозы препарата, т.к. превышение суточной дозы 2,5 мг приводит к усилению системных побочных эффектов препарата. Рекомендуемая доза препарата Фемара® составляет 2,5 мг один раз в сутки, ежедневно, длительно. В качестве адъювантной и продленной адъювантной терапии лечение следует продолжать в течение 5 лет или до возникновения рецидива заболевания (не дольше 5 лет). У пациенток с метастатическим раком молочной железы лечение следует продолжать до появления признаков прогрессирования заболевания. В неоадъювантном (предоперационном) периоде лечение препаратом Фемара® следует продолжать в течение 4-8 месяцев для достижения оптимального сокращения размеров опухоли. При отсутствии адекватного ответа опухоли на лечение препаратом следует прекратить с последующим хирургическим лечением или рассмотреть вопрос о другом виде лечения. Пациентки с нарушением функции печени При нарушениях функции печени легкой и

Старая редакция	Новая редакция
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. Пациентки с нарушением функции почек 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. Пациентки в возрасте ≥ 65 лет У пациенток пожилого возраста коррекция дозы препарата Фемара® не требуется.	средней степени тяжести коррекции дозы препарата Фемара® не требуется (класс А или В по классификации Чайлд-Пью). Данных о применении у пациенток с нарушением функции печени тяжелой степени (класс С по классификации Чайлд-Пью) недостаточно, в связи с чем применение препарата у таких пациенток следует проводить под тщательным контролем врача. Пациентки с нарушением функции почек При нарушении функции почек (клиренс креатинина ≥ 10 мл/мин) коррекции дозы препарата не требуется. Данных о применении у пациенток с клиренсом креатинина < 10 мл/мин недостаточно. Пациентки в возрасте ≥ 65 лет У пациенток пожилого возраста коррекция дозы препарата Фемара® не требуется.
ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ Как правило, побочные реакции были слабо или умеренно выраженные и в основном связаны с подавлением синтеза эстрогенов.	ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ Резюме данных по безопасности В клинических исследованиях отмечена в целом хорошая переносимость препарата, как при применении в первой и второй линиях терапии у пациенток с распространенным раком молочной железы, так и у пациенток с ранней стадией инвазивного рака молочной железы в качестве адъювантной терапии и продленной адъювантной терапии после

Старая редакция	Новая редакция
	окончания терапии тамоксифеном. Нежелательные реакции (НР) отмечены примерно у одной трети пациенток, получавших препарат при метастатических формах рака молочной железы и качестве неоадьювантной 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 адьювантную терапию (НР отмечены как в 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

Старая редакция	Новая редакция
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:	подавления синтеза эстрогенов (например, приступообразные ощущения жара («приливы»), алоpecia, влагалищное кровотечение). Нежелательные лекарственные реакции (НЛР), зарегистрированные в клинических исследованиях и при применении препарата в пострегистрационном периоде, перечислены ниже в соответствии с частотой встречаемости. Частота встречаемости оценивалась следующим образом: «очень часто» - $\geq 10\%$, «часто» - $\geq 1 - <10\%$, «нечасто» - $\geq 0.1\% - <1\%$, «редко» - $\geq 0.01 - <0.1\%$, «очень редко» - $<0.01\%$, включая отдельные сообщения, частота неизвестна (не может быть определена по имеющимся данным). В пределах каждой частотной категории НР распределены в порядке уменьшения частоты встречаемости. <i>Инфекционные и паразитарные заболевания: нечасто - инфекции мочевыводящих путей.</i> <i>Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы): нечасто - боль в области опухоли*.</i> <i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: нечасто - лейкопения.</i> <i>Нарушения со стороны иммунной системы:</i>

Старая редакция	Новая редакция
частота неизвестна — анафилактические реакции.	частота неизвестна — анафилактические реакции.
Нарушения со стороны обмена веществ и питания: очень часто — гиперхолестеринемия; часто — анорексия, повышение аппетита.	<i>Нарушения со стороны обмена веществ и питания: очень часто — гиперхолестеринемия; часто — снижение аппетита, повышение аппетита.</i>
Нарушения психики: часто — депрессия; нечасто — тревожность (включая нервозность), раздражительность.	<i>Нарушения психики: часто — депрессия; нечасто — тревожность (включая нервозность), раздражительность.</i>
Нарушения со стороны нервной системы: часто — головная боль, головокружение; нечасто — сонливость, бессонница, ухудшение памяти, нарушение чувствительности (включая парестезию, гипестезию), нарушения вкусового восприятия, эпизоды нарушения мозгового кровообращения, синдром запястного канала.	<i>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.</i>
Нарушения со стороны органа зрения: нечасто — катаракта, раздражение глаз, «затуманивание» зрения.	<i>Нарушения со стороны органа зрения: нечасто — катаракта, раздражение глаз, «затуманивание» зрения.</i>
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).	<i>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).</i>
Нарушения со стороны сосудов: очень часто — приступообразные ощущения жара	<i>Нарушения со стороны сосудов: очень часто — приступообразные ощущения жара</i>

Старая редакция	Новая редакция
(«приливы»); часто - повышение артериального давления (АД); нечасто - тромбофлебит (включая тромбофлебит поверхностных и глубоких вен); редко - эмболия легочной артерии, тромбоз артерий, инсульт.	(«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 — диспноэ, кашель.	<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: нечасто — одышка, кашель.</i>
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: часто - тошнота*, рвота, диспепсия, запор, диарея, боли в животе; нечасто - стоматит, сухость во рту.	<i>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: часто - тошнота, рвота, диспепсия, запор, диарея, боль в животе; нечасто - стоматит, сухость во рту.</i>
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: нечасто - повышение активности «печеночных» ферментов; очень редко — гепатит.	<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: нечасто - повышение активности «печеночных» ферментов, гипербилирубинемия, желтуха; очень редко — гепатит.</i>
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: очень часто - повышенная потливость; часто — алопеция, сухость кожи, сыпь (включая эритематозную, макуло-папулезная, псориазиформная и везикулезную); нечасто — кожный зуд, крапивница; частота неизвестна — ангионевротический отек, синдром Лайелла (токсический эпидермальный некролиз), Синдром Стивенса-Джонсона (злокачественная полиморфная экссудативная эритема).	<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: очень часто - гипергидроз; часто — алопеция, сухость кожи, кожная сыпь (включая эритематозную, макулопапулезную, псориазическую сыпь и везикулярную); нечасто — кожный зуд, крапивница; частота неизвестна — ангионевротический отек, синдром Лайелла (токсический эпидермальный некролиз), синдром Стивенса-Джонсона (злокачественная полиморфная экссудативная эритема).</i>
Нарушения со стороны скелетно-мышечной	<i>Нарушения со стороны скелетно-мышечной</i>

Старая редакция	Новая редакция
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 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.	и соединительной ткани: очень часто – артралгия; часто – миалгия, боль в костях, остеопороз, переломы костей, артрит, боль в спине; частота неизвестна - синдром «щелкающего» пальца. <i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:</i> нечасто - поллакиурия. <i>Нарушения со стороны половых органов и молочных желез:</i> часто – вагинальное кровотечение; нечасто - выделения из влагалища, сухость вульвы и влагалища, боль в молочных железах. <i>Общие расстройства и нарушения в месте введения:</i> очень часто – повышенная утомляемость (включая астению и ощущение недомогания); часто – периферические отеки, боль в грудной клетке; нечасто – генерализованный отек, лихорадка, сухость слизистых оболочек, ощущение жажды. <i>Лабораторные и инструментальные данные:</i> часто – увеличение массы тела; нечасто – уменьшение массы тела. *- побочные реакции, выявленные в метастатическом периоде. Травмы, интоксикации и осложнения манипуляций: часто – падение (в некоторых случаях падение являлось следствием других нежелательных явлений (НЯ), таких как головокружение и вертиго). Описание отдельных НР

Старая редакция	Новая редакция
Отдельные побочные реакции 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. Побочные реакции со стороны костно-	<i>Нарушения со стороны сердца</i> Дополнительно к вышеперечисленным НЯ при адъювантной терапии препаратом летрозолом и тамоксифеном соответственно отмечены следующие НЯ (медиана продолжительности терапии 5 лет): стенокардия, требующая хирургического вмешательства (1,0% и 1,0%), острая сердечная недостаточность (1,1% и 0,6%), повышение артериального давления (5,6% и 5,7%), острое нарушение мозгового кровообращения/преходящая ишемическая атака (2,1% и 1,9%). При продленной адъювантной терапии препаратом Фемара® в течении 5 лет в сравнении с терапией плацебо в течение 3 лет соответственно отмечались следующие НЯ: стенокардия, требующая хирургического вмешательства (0,8% и 0,6%); ишемическая болезнь сердца, включая впервые выявленную или ухудшение течения имеющейся стенокардии (1,4% и 1,0%); инфаркт миокарда (1,0% и 0,7%); тромбоэмболические явления со статистически значимой разницей (0,9% и 0,3%); инсульт/транзиторная ишемическая атака со статистически значимой разницей (1,5% и 0,8%). <i>Побочные реакции со стороны костно-</i>

Старая редакция	Новая редакция
мышечной системы и соединительной 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>	<i>мышечной системы и соединительной ткани</i> 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. <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>
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 посредством гемодиализа.	ПЕРЕДОЗИРОВКА Имеются отдельные сообщения о случаях передозировки препаратом Фемара®. Какие-либо специфические методы лечения передозировки неизвестны. Показана симптоматическая и поддерживающая терапия. Летрозол выводится из плазмы крови посредством гемодиализа.
ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ Летрозол метаболизируется преимущественно в печени с участием изоферментов CYP3A4 и CYP2A6 цитохрома P 450. На системную элиминацию летрозола	ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ Летрозол метаболизируется преимущественно в печени с участием изоферментов CYP3A4 и CYP2A6 цитохрома P450. Таким образом, на системное

Старая редакция	Новая редакция
могут оказывать влияние лекарственные препараты, воздействующие на данные изоферменты.	выведение летрозолa могут оказывать влияние лекарственные препараты, воздействующие на данные изоферменты.
Метаболизм летрозолa демонстрирует низкое сродство с изоферментом CYP3A4, так как данный изофермент в обычных клинических ситуациях в концентрациях, в 150 раз превышающих равновесные значения летрозолa в плазме крови, не обладает способностью подавлять метаболизм летрозолa.	Метаболизм летрозолa мало чувствителен к изоферменту CYP3A4, т.к. насыщение данного фермента происходит только при концентрации летрозолa 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 летрозолa в сыворотке крови	<i>Лекарственные препараты, приводящие к повышению концентрации летрозолa в сыворотке крови</i>
Ингибиторы изоферментов CYP3A4 и CYP2A6 способны снижать метаболизм летрозолa, 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 летрозолa. Необходимо соблюдать осторожность при одновременном применении летрозолa и мощных ингибиторов изоферментов CYP3A4 и CYP2A6.	Ингибиторы изоферментов CYP3A4 и CYP2A6 способны угнетать метаболизм летрозолa, 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 летрозолa. Необходимо соблюдать осторожность при одновременном применении летрозолa и мощных ингибиторов изоферментов CYP3A4 и CYP2A6.
Лекарственные препараты, приводящие к	<i>Лекарственные препараты, приводящие к</i>

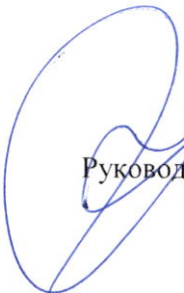
Старая редакция	Новая редакция
снижению концентрации летрозолола в сыворотке крови Индукторы изоферментов CYP3A4 и CYP2A6 способны повышать метаболизм летрозолола, тем самым снижая его концентрацию в сыворотке крови. Одновременное применение индукторов данных изоферментов (для изофермента CYP3A4 таковыми 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%. 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 летрозолола	<i>снижению концентрации летрозолола в сыворотке крови</i> 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. <i>Влияние летрозолола на концентрацию в сыворотке крови одновременно применяемых препаратов</i>

Старая редакция	Новая редакция
<i>In vitro</i> летрозол ингибирует изофермент CYP2A6 цитохрома P 450 и незначительно изофермент CYP2C19, клиническое значение данного явления не установлено. Необходимо соблюдать осторожность при одновременном применении летрозола 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 летрозола с циметидином (известным неспецифическим ингибитором изоферментов CYP2C19 и 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.	<i>In vitro</i> летрозол ингибирует изофермент CYP2A6 цитохрома P450 и умеренно изофермент CYP2C19, клиническое значение данного явления не установлено. Необходимо соблюдать осторожность при одновременном применении летрозола и лекарственных препаратов с узким терапевтическим индексом, выведение которых зависит преимущественно от изофермента CYP2C19 (например, фенитоин, клопидогрель). В данный момент субстраты изофермента CYP2A6 с узким терапевтическим индексом неизвестны. При одновременном применении летрозола с циметидином (известным неспецифическим ингибитором изоферментов CYP2C19 и CYP3A4) и варфарином (чувствительным субстратом изофермента CYP2C9 с узким терапевтическим индексом, зачастую применяемый у пациенток, получающих препарат Фемара®) клинически значимых взаимодействий не выявлено.
ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ Пациентки с тяжелыми нарушениями функции печени должны находиться под постоянным наблюдением. Нет данных о применении препарата	ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ <i>Нарушение функции почек</i> Нет данных о применении препарата

Старая редакция	Новая редакция
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	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. <i>Нарушение функции печени</i> 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. <i>Влияние на костную ткань</i> 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. <i>Гормональный статус</i> У пациенток с неуточненным гормональным статусом перед началом терапии препаратом следует определить концентрацию ЛГ, ФСГ и/или эстрадиола.

Старая редакция	Новая редакция
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 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	Применение препарата возможно только у пациенток с подтвержденным стабильным постменопаузальным гормональным статусом. Фертильность Фармакологическим следствием применения препарата является уменьшение секреции эстрогена посредством ингибирования ароматазы. У пациенток в пременопаузе возможно ответное увеличение концентрации гонадотропных гормонов (ЛГ, ФСГ). Увеличение концентрации ФСГ в свою очередь может стимулировать рост фолликулов и индуцировать овуляцию. Таким образом, существует потенциальная возможность наступления беременности у пациенток в перименопаузальном и раннем постменопаузальном периоде. В таких случаях следует использовать надежные методы контрацепции до установления стабильного постменопаузального гормонального статуса у данной категории пациенток.

Старая редакция	Новая редакция
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 летрозолa (см. «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). Механизм данного взаимодействия не изучен. Препарат не показан для терапии рака молочной железы, не содержащего рецепторов к стероидным гормонам (эстрогену или прогестерону).	<i>Лекарственное взаимодействие</i> Рекомендуется избегать одновременного применения препарата Фемара® с тамоксифеном, другими антиэстрогенными и эстрогенсодержащими препаратами, поскольку перечисленные средства могут ослаблять фармакологическое действие летрозолa (см. «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). Механизм данного взаимодействия не изучен. Препарат не показан для терапии рака молочной железы, не содержащего рецепторов к стероидным гормонам (эстрогену или прогестерону).




Лахтанова А.И.
Руководитель отдела регистрации
ООО «Новартис Фарма»