



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 № 4

Дата внесения Изменения « » 19 07 13 20__ г.

Старая редакция	Новая редакция
ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ - Ранние стадии рака молочной железы, клетки которого имеют рецепторы к гормонам, у женщин в постменопаузе, в качестве адъювантной терапии. - Ранние стадии рака молочной железы у женщин в постменопаузе после завершения стандартной адъювантной терапии тамоксифеном в качестве продленной адъювантной терапии. - Распространенные гормонозависимые формы рака молочной железы у женщин в постменопаузе (терапия первой линии). - Распространенные формы рака молочной	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 качестве продленной адъювантной терапии. - Распространенные гормонозависимые формы рака молочной железы у женщин в

Старая редакция	Новая редакция
железы у женщин в постменопаузе (естественной или вызванной искусственно), получавших предшествующую терапию антиэстрогенами. 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.	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 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

Старая редакция	Новая редакция
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.	лечения. Фертильность 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 $\square$ 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 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

Старая редакция	Новая редакция
<i>Пациентки с нарушением функции печени и/или почек.</i> При нарушениях функции печени или почек (клиренс креатинина ≥ 10 мл/мин) коррекции дозы препарата не требуется. Тем не менее, при тяжелых нарушениях функции печени (по шкале Child-Pugh C) пациентки должны находиться под постоянным наблюдением. ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ Как правило, побочные реакции были слабо или умеренно выраженные и в основном связаны с подавлением синтеза эстрогенов. Частота возникновения побочных реакций	на лечение прием препарата Фемара® должен быть прекращен, необходимо решать вопрос о хирургическом или других видах лечения. <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. <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. <i>Пациентки в возрасте ≥ 65 лет</i> 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. Частота возникновения побочных реакций

Старая редакция	Новая редакция
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.	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.
Нарушения со стороны системы пищеварения: часто – тошнота, рвота, диспепсия, запор, диарея; нечасто - боли в животе, стоматит, сухость во рту, повышение активности «печеночных» ферментов; очень редко - гепатит.	Инфекционные и паразитарные заболевания: нечасто - инфекции мочевыводящих путей.
Нарушения со стороны нервной системы: часто - головная боль, головокружение, депрессия; нечасто – тревога, нервозность, раздражительность, сонливость, бессонница, ухудшение памяти, дизестезия, парестезия, гипестезия, нарушения вкусового восприятия, эпизоды нарушения мозгового кровообращения, синдром запястного канала.	Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы): нечасто - боль в области опухолевого поражения.
Нарушения со стороны крови: нечасто – лейкопения.	Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: нечасто - лейкопения.
Нарушения со стороны сердца: нечасто – ощущение сердцебиения, тахикардия, ишемическая болезнь сердца (стенокардия, инфаркт миокарда, сердечная недостаточность).	Нарушения со стороны иммунной системы: частота неизвестна – анафилактические реакции.
Нарушения со стороны сосудов: нечасто – тромбофлебит поверхностных и глубоких вен, повышение артериального давления (АД), тромбоз эмболия; редко - эмболия легочной артерии, тромбоз артерий, инсульт.	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; нечасто – сонливость, бессонница, ухудшение памяти, нарушение чувствительности (включая парестезию, гипостезию), нарушения вкусового

Старая редакция	Новая редакция
Нарушения со стороны дыхательной системы органов грудной клетки и средостения: нечасто – одышка, кашель.	восприятия, эпизоды нарушения мозгового кровообращения, синдром запястного канала.
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: часто - алоpecia, повышенная потливость, кожная сыпь (включая эритематозную, макулопапулезную, везикулярную сыпь, псориазоподобные высыпания); нечасто - кожный зуд, сухость кожи, крапивница; очень редко – ангионевротический отек, анафилактические реакции, синдром Лайелла (токсический эпидермальный некролиз), Синдром Стивенса-Джонсона (злокачественная полиморфная экссудативная эритема).	Нарушения со стороны органа зрения: нечасто – катаракта, раздражение глаз, «затуманивание» зрения.
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: очень часто – артралгия; часто - миалгия, боли в костях, остеопороз, переломы костей, нечасто – артрит, частота не известна – синдром щелкающего пальца.	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 органа зрения: нечасто - катаракта, раздражение глаз, «затуманивание» зрения.	Нарушения со стороны сосудов: очень часто – приступообразные ощущения жара («приливы»); часто - повышение артериального давления (АД); нечасто - тромбоз (включая тромбоз поверхностных и глубоких вен); редко - эмболия легочной артерии, тромбоз артерий, инсульт.
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: нечасто - учащенное мочеиспускание, инфекции мочевыводящих путей.	Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: нечасто – диспноэ, кашель.
Нарушения со стороны половых органов и молочной железы: нечасто - вагинальные	Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: часто - тошнота*, рвота, диспепсия, запор, диарея, боли в животе; нечасто - стоматит, сухость во рту. Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: нечасто -

Старая редакция	Новая редакция
кровотечения, выделения из влагалища, сухость влагалища, боль в молочных железах. Общие расстройства: очень часто – приступообразные ощущения жара (“приливы”), часто – повышенная утомляемость, астения, недомогание, периферические отеки, увеличение массы тела, гиперхолестеринемия, анорексия, повышение аппетита; нечасто – снижение массы тела, жажда, гипертермия (пирексия), сухость слизистых оболочек, генерализованные отеки, боли в опухолевых очагах. <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>	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, макуло-папулезная, псориазiformная 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 молочной железы: часто – вагинальное кровотечение; нечасто – выделения из влагалища, сухость влагалища, боль в молочных железах. Общие расстройства и нарушения в месте введения: очень часто – усталость (включая астению и ощущение

Старая редакция	Новая редакция
	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. 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 скелетно-мышечной ткани При адъювантной терапии препаратом Фемара® в течении 5 лет в сравнении с

Старая редакция	Новая редакция
ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ При одновременном назначении летрозолола с циметидином и варфарином клинически значимых взаимодействий не наблюдается. Клинического опыта по применению летрозолола в комбинации с другими противоопухолевыми средствами в настоящее время не имеется. Согласно результатам исследований <i>in vitro</i>, летрозолол подавляет активность изоферментов цитохрома Р450 - CYP2A6 и CYP2C19 (последнего – умеренно). При решении вопроса о значении этих данных для клиники необходимо учитывать, что изофермент CYP2A6 не играет существенной роли в метаболизме лекарственных препаратов. В экспериментах <i>in vitro</i> было показано, что летрозолол в концентрациях, в 100 раз превышающих равновесные значения в плазме, не обладает способностью	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 Летрозолол метаболизируется преимущественно в печени с участием изоферментов CYP3A4 и CYP2A6 цитохрома Р 450. На системную элиминацию летрозолола могут оказывать влияние лекарственные препараты, воздействующие на данные изоферменты. Метаболизм летрозолола демонстрирует низкое сродство с изоферментом CYP3A4, так как данный изофермент в обычных клинических ситуациях в концентрациях, в 150 раз превышающих равновесные значения летрозолола в плазме крови, не обладает способностью подавлять метаболизм летрозолола. Лекарственные препараты, приводящие к повышению концентрации летрозолола в сыворотке крови Ингибиторы изоферментов CYP3A4 и

Старая редакция	Новая редакция
существенно подавлять метаболизм диазепама (субстрата для CYP2C19). Таким образом, клинически значимые взаимодействия с изоферментом CYP2C19 маловероятны. Тем не менее, следует соблюдать осторожность при совместном применении летрозола и препаратов, метаболизирующихся преимущественно при участии вышеназванных изоферментов и имеющих узкий терапевтический индекс.	CYP2A6 способны снижать метаболизм летрозола, 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 летрозола. Необходимо соблюдать осторожность при назначении пациентам при одновременном назначении летрозола и мощных ингибиторов изоферментов CYP3A4 и CYP2A6. Лекарственные препараты, приводящие к снижению концентрации летрозола в сыворотке крови Индукторы изоферментов CYP3A4 и CYP2A6 способны повышать метаболизм летрозола, тем самым снижая его концентрацию в сыворотке крови. Одновременное применение индукторов данных изоферментов (для изофермента CYP3A4 таковыми являются, например, фенитоин, рифампицинкарбамазепин, фенобарбитал, Зверобой продырявленный) может привести к снижению экспозиции летрозола; для изофермента CYP2A6 – индукторы не известны.

Старая редакция	Новая редакция
	Одновременное применение препарата Фемара® (в дозе 2.5 мг) и тамоксифена в дозе 20 мг/сут приводит к снижению концентрации летрозолоа 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 летрозолоа <i>In vitro</i> летрозол ингибирует изофермент CYP2A6 цитохрома P 450 и незначительно CYP2C19, клиническое значение данного явления не установлено. Необходимо соблюдать осторожность при назначении летрозолоа 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 летрозолоа с циметидином (известным неспецифическим ингибитором изоферментов CYP2C19 и CYP3A4) и варфарином (чувствительным субстратом

Старая редакция	Новая редакция
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. <i>Влияние на способность управлять автомобилем и работать с механизмами</i> 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	изофермента CYP2C9 с узким терапевтическим окном, 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. <i>Влияние на способность управлять автомобилем 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

Старая редакция	Новая редакция
осторожность при управлении транспортными средствами и механизмами.	осторожность при управлении транспортными средствами и механизмами.

Широкова О.В.

Директор Департамента
вывода препаратов на рынок
ООО «Новартис Фарма»

