
Состав и форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой темно-желтого цвета, круглые, слегка двояковыпуклые, со скошенными краями, на одной стороне напечатано \\\"FV\\\", на другой - \\\"CG\\\".

Активный компонент: летрозол 2,5 мг.

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, целлюлоза микрокристаллическая, крахмал кукурузный, карбоксиметилкрахмал натрия, кремния диоксид коллоидный, магния стеарат, гипромеллоза, тальк, макрогол 8000, краситель железа оксид желтый (17268), титана диоксид.

Фармакологическое действие

Противоопухолевый препарат. Оказывает антиэстрогенное действие, селективно ингибирует ароматазу (фермент синтеза эстрогенов) путем высокоспецифичного конкурентного связывания с субъединицей этого фермента - гемом цитохрома P450. Блокирует синтез эстрогенов как в периферической, так и в опухолевой тканях.

У женщин в постменопаузном периоде эстрогены образуются преимущественно при участии фермента ароматазы, который превращает синтезирующиеся в надпочечниках андрогены (в первую очередь, андростендион и тестостерон) в эстрон и эстрадиол.

Ежедневный прием летрозола в суточной дозе 0.1-5 мг приводит к снижению концентрации эстрадиола, эстрона и эстрона сульфата в плазме крови на 75-95% от исходного содержания. Супрессия синтеза эстрогенов поддерживается на протяжении всего лечения.

При применении препарата Фемара® в диапазоне доз от 0.1 до 5 мг нарушения синтеза стероидных гормонов в надпочечниках не наблюдается, тест с АКТГ не выявляет нарушений синтеза альдостерона или кортизола. Дополнительного назначения глюкокортикоидов и минералокортикоидов не требуется.

Блокада биосинтеза эстрогенов не приводит к накоплению андрогенов, являющихся предшественниками эстрогенов. На фоне приема Фемары изменений концентраций лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов в плазме крови, изменений функции щитовидной железы, изменений липидного профиля, повышения частоты инфарктов миокарда и инсультов отмечено не было.

На фоне лечения Фемарой слабо повышается частота остеопороза (6.9% по сравнению с 5.5% в группе плацебо). Однако частота переломов костей у пациенток, получающих препарат Фемара[®], не отличается от таковой у здоровых людей того же возраста.

Адъювантная терапия Фемарой ранних стадий рака молочной железы снижает риск прогрессирования, увеличивает выживаемость без признаков заболевания в течение 5 лет, снижает риск развития опухоли другой молочной железы.

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

Фармакокинетика

Всасывание

Летрозол быстро и полностью абсорбируется из ЖКТ (средняя величина биодоступности составляет 99.9%). Прием пищи незначительно снижает скорость абсорбции. Среднее значение $T_{\max}$ летрозола в крови составляет 1 ч при приеме Фемары натощак и 2 ч - при приеме с пищей; среднее значение $C_{\max}$ составляет 129 ± 20.3 нмоль/л при приеме натощак и 98.7 ± 18.6 нмоль/л - при приеме с пищей, однако степень абсорбции летрозола (при оценке по AUC) не изменяется. Небольшие изменения в скорости абсорбции расцениваются как не имеющие клинического значения, поэтому летрозол можно принимать независимо от приема пищи.

Распределение

Связывание летрозола с белками плазмы крови составляет приблизительно 60% (преимущественно с альбумином - 55%). Концентрация летрозола в эритроцитах составляет около 80% от его уровня в плазме крови. Кажущийся V_d в период равновесного состояния составляет около 1.87 ± 0.47 л/кг. C_{ss} достигается в течение 2-6 недель ежедневного приема суточной дозы 2.5 мг. Фармакокинетика нелинейна. Кумуляции при длительном применении не отмечено.

Метаболизм

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

Выведение

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

Фармакокинетика в особых клинических случаях

Фармакокинетические параметры летрозолола не зависят от возраста пациента.

При почечной недостаточности фармакокинетические параметры не изменяются.

При умеренно выраженном нарушении функции печени (класс В по шкале Чайлд-Пью) 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 (класс С по шкале Чайлд-Пью) AUC увеличивается на 95% и $T_{1/2}$ на 187%. Однако, учитывая хорошую переносимость высоких доз препарата (5-10 мг/сут) в этих случаях необходимости изменять дозу летрозолола нет.

Показания препарата Фемара

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

Режим дозирования

Для взрослых рекомендуемая доза препарата Фемара® составляет 2.5 мг 1 раз/сут, ежедневно длительно.

В качестве продленной адъювантной терапии лечение должно продолжаться в течение 5 лет (не дольше 5 лет).

При появлении признаков прогрессирования заболевания прием Фемары следует прекратить.

У пациенток пожилого возраста коррекции дозы Фемары не требуется.

У пациенток с нарушениями функции печени и/или почек ($КК \geq 10$ мл/мин) коррекции дозы препарата не требуется. Тем не менее, при тяжелых нарушениях функции печени (класс С по шкале Чайлд-Пью) пациентки должны находиться под постоянным наблюдением.

Таблетки принимают внутрь, независимо от приема пищи.

Побочное действие

Частота возникновения побочных эффектов оценивается следующим образом: возникающие очень часто ($\geq 10\%$), часто (≥ 1 , $< 10\%$), иногда ($\geq 0.1\%$, $< 1\%$), редко (≥ 0.01 , $< 0.1\%$), очень редко ($< 0.01\%$, включая отдельные сообщения).

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

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

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

Со стороны системы кроветворения: иногда - лейкопения.

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

Со стороны дыхательной системы: иногда - одышка, кашель.

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

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

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

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

Со стороны репродуктивной системы: иногда - вагинальные кровотечения, выделения из влагалища, сухость влагалища, боли в молочных железах.

Прочие: очень часто - приступообразные ощущения жара (приливы); часто - повышенная утомляемость, астения, недомогание, периферические отеки, увеличение массы тела, гиперхолестеринемия, анорексия, повышение аппетита; иногда - снижение массы тела, жажда, гипертермия (пирексия), сухость слизистых оболочек, генерализованные отеки, боли в опухолевых очагах.

Противопоказания к применению

- эндокринный статус, характерный для репродуктивного периода;
- беременность;
- период лактации (грудного вскармливания);
- детский и подростковый возраст до 18 лет;
- повышенная чувствительность к летрозолу или любому другому компоненту препарата.

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

Применение при беременности и кормлении грудью

Препарат Фемара® противопоказан к применению при беременности и в период лактации.

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

Применение при нарушениях функции печени

У пациенток с нарушениями функции печени коррекции дозы препарата не требуется. Тем не менее, при тяжелых нарушениях функции печени (класс C по шкале Чайлд-Пью) пациентки должны находиться под постоянным наблюдением.

Применение при нарушениях функции почек

У пациенток с нарушениями функции почек ($КК \geq 10$ мл/мин) коррекции дозы препарата не требуется.

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

Применение у детей

Препарат противопоказан в детском и подростковом возрасте до 18 лет.

Применение у пожилых пациентов

У пациенток пожилого возраста коррекции дозы Фемары не требуется.

Особые указания

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

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Некоторые побочные эффекты препарата, такие как общая слабость и головокружение, могут влиять на способность выполнения потенциально опасных видов деятельности, требующих концентрации внимания и быстрых реакций. В этой связи следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и механизмами.

Передозировка

Имеются отдельные сообщения о случаях передозировки препарата Фемара®.

Лечение: какие-либо специфические методы лечения передозировки неизвестны. Показана симптоматическая и поддерживающая терапия. Летрозол выводится из плазмы при гемодиализе.

Лекарственное взаимодействие

При одновременном назначении летрозолола с циметидином и варфарином клинически значимого взаимодействия не наблюдается.

Клинического опыта по применению летрозолола в комбинации с другими противоопухолевыми средствами в настоящее время не имеется.

Согласно результатам исследований *in vitro* летрозол подавляет активность изоферментов цитохрома P450 - 2A6 и 2C19 (последнего - умеренно). При решении вопроса о значении этих данных для клиники необходимо учитывать, что изофермент CYP2A6 не играет существенной роли в метаболизме лекарственных препаратов. В экспериментах *in vitro* было показано, что летрозол, применяемый в концентрациях, в 100 раз превышающих равновесные значения в плазме, не обладает способностью существенно подавлять метаболизм диазепама (субстрата для CYP2C19). Таким образом, клинически значимые взаимодействия с изоферментом CYP2C19 маловероятны. Тем не менее, следует соблюдать осторожность при совместном применении летрозолола и препаратов, метаболизирующихся преимущественно при участии вышеназванных изоферментов и имеющих узкий терапевтический индекс.

Условия хранения препарата Фемара

Список Б. Препарат следует хранить в сухом, недоступном для детей месте при температуре не выше 30°C.

Срок годности

5 лет.

Препарат не следует применять после истечения срока годности.

Условия реализации

Препарат отпускается по рецепту.