ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ФЕМАРА®

(FEMARA®)

Склад:

діюча речовина: letrozole;

1 таблетка містить 2,5 мг летрозолу;

допоміжні речовини: кремнію діоксид колоїдний безводний; целюлоза мікрокристалічна; лактоза, моногідрат; магнію стеарат; крохмаль кукурудзяний; натрію крохмальгліколят (тип А); гідроксипропілметилцелюлоза; поліетиленгліколь 8000; тальк; титану діоксид (Е 171); заліза оксид жовтий (Е 172).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: темно-жовтого кольору, круглі, злегка двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, зі скошеними краями; з одного боку – маркування «FV», з іншого – «CG».

Фармакотерапевтична група. Засоби, що застосовуються для гормональної терапії. Антагоністи гормонів та аналогічні засоби. Інгібітори ароматази. Летрозол.

Код АТХ L02B G04.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Летрозол – нестероїдний інгібітор ароматази (інгібітор біосинтезу естрогену); протипухлинний препарат.

У випадках, коли ріст пухлинної тканини залежить від наявності естрогенів, усунення опосередкованого ними стимулюючого впливу є передумовою пригнічення росту пухлини. У жінок у постменопаузі естрогени утворюються переважно за участю ферменту ароматази, який перетворює андрогени, що синтезуються у надниркових залозах (у першу чергу андростендіон і тестостерон), на естрон (Е1) та естрадіол (Е2).

Тому за допомогою специфічної інгібіції ферменту ароматази можна досягти пригнічення біосинтезу естрогенів у периферичних тканинах і в пухлинній тканині.

Летрозол пригнічує ароматазу шляхом конкурентного зв'язування з субодиницею цього ферменту – гемом цитохрому Р450, що призводить до зниження біосинтезу естрогенів у всіх тканинах.

У здорових жінок у постменопаузі одноразова доза летрозолу, яка становить 0,1 мг, 0,5 мг та 2,5 мг, знижує рівень естрону та естрадіолу в сироватці крові (порівняно з початковим рівнем) на 75–78 % і на 78 % відповідно. Максимальне зниження досягається через 48–78 годин.

У жінок із поширеною формою раку молочної залози у постменопаузі щоденне застосування летрозолу у дозі від 0,1 мг до 5 мг знижує рівні естрадіолу, естрону та естрону сульфату у плазмі крові на 75–95 % від початкового рівня. При застосуванні препарату у дозі 0,5 мг і більше у багатьох випадках концентрації естрону та естрону сульфату виявляються нижче межі чутливості методу, що використовується для визначення гормонів. Це вказує на те, що за допомогою даних доз препарату досягається більш виражене пригнічення синтезу естрогенів. Супресія естрогенів підтримувалася протягом лікування у всіх пацієнток.

Летрозол – високоспецифічний інгібітор активності ароматази. Порушення синтезу стероїдних гормонів у надниркових залозах не виявлено. У пацієнток у постменопаузі, яким проводили терапію летрозолом у добовій дозі 0,1–5 мг, клінічно значущих змін концентрацій у плазмі крові кортизолу, альдостерону, 11-деоксикортизолу, 17-гідроксипрогестерону, АКТГ, а також активності реніну не було виявлено. Проведення тесту стимуляції АКТГ через 6 і 12 тижнів терапії летрозолом у добовій дозі 0,1 мг; 0,25 мг; 0,5 мг; 1 мг; 2,5 мг і 5 мг не виявило будь-якого помітного зменшення синтезу альдостерону чи кортизолу. Таким чином, немає необхідності призначати глюкокортикоїди та мінералокортикоїди.

У здорових жінок у постменопаузі після одноразового застосування летрозолу у дозах 0,1 мг, 0,5 мг і 2,5 мг змін концентрації андрогенів (андростендіону та тестостерону) у плазмі крові не виявлено. У пацієнток у постменопаузі, які отримували летрозол у добовій дозі від 0,1 мг до 5 мг, змін рівня андростендіону у плазмі крові також не відзначено. Все це вказує на те, що блокада біосинтезу естрогенів не призводить до накопичення андрогенів, які є попередниками естрогенів. У пацієнток, які отримували летрозол, не було відзначено змін концентрацій лютеїнізуючого та фолікулостимулюючого гормонів у плазмі крові, а також не було відзначено змін функцій щитовидної залози, яку оцінювали за рівнями тиреотропного гормону, T_4 і T_3.

Фармакокінетика.

Всмоктування. Летрозол швидко і повністю всмоктується зі шлунково-кишкового тракту (середня величина біодоступності становить 99,9 %). Їжа незначною мірою знижує швидкість абсорбції (середнє значення часу досягнення максимальної концентрації летрозолу в крові (t_{max}) становить 1 годину при прийомі Фемари® натще і 2 години – при прийомі з їжею; середнє значення максимальної концентрації летрозолу в крові (C_{max}) становить 129 ± 20,3 нмоль/л при прийомі натще і 98,7 ± 18,6 нмоль/л – при прийомі з їжею), однак ступінь всмоктування

летрозолу (при оцінці за площею під кривою «концентрація – час») не змінюється. Незначні зміни швидкості всмоктування розцінюються як такі, що не мають клінічного значення, тому летрозол можна застосовувати незалежно від прийому їжі.

Розподіл. Зв'язування летрозолу з білками плазми крові становить приблизно 60 % (переважно з альбуміном – 55 %). Концентрація летрозолу в еритроцитах майже 80 % його рівня у плазмі крові. Після застосування 2,5 мг ^{14}C-міченого летрозолу приблизно 82 % радіоактивності у плазмі крові припадало на частку незміненої активної речовини. Тому системний вплив метаболітів летрозолу незначний. Летрозол швидко і широко розподіляється у тканинах. Уявний об'єм розподілу у період рівноважного стану досягає приблизно 1,87 ± 0,47 л/кг.

Метаболізм і виведення. Летрозол значною мірою зазнає метаболізму з утворенням фармакологічно неактивного карбінолового метаболіту – основний шлях елімінації. Метаболічний кліренс летрозолу (CL_m) становить 2,1 л/год, що менше за величину печінкового кровотоку (приблизно 90 л/год). Було виявлено, що ізоферменти CYP3A4 і CYP2A6 цитохрому P450 здатні перетворювати летрозол на його метаболіт. Утворення невеликої кількості інших, поки що не ідентифікованих метаболітів, а також виведення незміненого препарату з сечею і калом відіграють лише незначну роль у загальній елімінації летрозолу. Протягом 2 тижнів після введення здоровим добровольцям у постменопаузі 2,5 мг ^{14}C-міченого летрозолу в сечі було виявлено 88,2 ± 7,6 % радіоактивності, у калі – 3,8 ± 0,9 %. Принаймні 75 % радіоактивності, що виявляється у сечі за період до 216 годин (84,7 ± 7,8 % дози летрозолу), припадало на глюкуронідні кон'югати карбінолового метаболіту, майже 9 % – на два інші не ідентифіковані метаболіти та 6 % – на незмінений летрозол.

Уявний кінцевий період напіввиведення з плазми крові становить приблизно 2–4 доби. Після щоденного прийому 2,5 мг препарату рівноважна концентрація летрозолу досягається протягом 2–6 тижнів, при цьому вона приблизно у 7 разів вища, ніж після одноразового прийому тієї ж дози. Водночас значення рівноважної концентрації у 1,5–2 рази перевищує те значення рівноважної концентрації, яке можна було б завбачити на основі розрахунків, виходячи з величин, зареєстрованих після прийому одноразової дози препарату. Це вказує на те, що при щоденному застосуванні летрозолу у дозі 2,5 мг його фармакокінетика має дещо нелінійний характер. Оскільки рівноважна концентрація летрозолу підтримується під час лікування протягом тривалого часу, можна зробити висновок про те, що накопичення летрозолу не відбувається.

Лінійність/нелінійність. Фармакокінетика летрозолу була пропорційною дозі після застосування одноразової пероральної дози до 10 мг (діапазон доз від 0,01 до 30 мг), а також після щоденних доз до 1,0 мг (діапазон доз від 0,1 до 5 мг). Після застосування одноразової пероральної дози 30 мг спостерігалося незначне, але більш ніж пропорційне дозі збільшення показника AUC. При застосуванні щоденних доз 2,5 та 5 мг значення AUC збільшилося приблизно у 3,8 та 12 разів замість 2,5 та 5 разів відповідно при порівнянні з дозою 1,0 мг/добу. Таким чином, рекомендована доза 2,5 мг/добу може бути граничною дозою, за якої непропорційність стає видимою, тоді як при застосуванні дози 5 мг/добу непропорційність стає більш вираженою. Непропорційність дози, ймовірно, є результатом насичення процесів метаболічного виведення. Рівноважні концентрації досягалися через 1–2 місяці при застосуванні усіх досліджуваних режимів дозування (0,1–5,0 мг щоденно).

Фармакокінетика в окремих груп пацієнтів. У дослідженні, яке проводилося за участю 19 добровольців з різним станом функції нирок (24-годинний кліренс креатиніну варіював від 9 до 116 мл/хв), відзначалося, що фармакокінетика летрозолу не змінювалася після

одноразової дози 2,5 мг. Крім того, у вищезазначеному дослідженні оцінювали вплив порушення функції нирок на летрозол, аналіз коваріант був виконаний на основі даних двох базових досліджень (дослідження AR/BC2 та AR/BC3). Розрахований кліренс креатиніну (діапазон у дослідженні AR/BC2: 19–187 мл/хв; у дослідженні AR/BC3: 10–180 мл/хв) не продемонстрував статистично значущого зв'язку з мінімальними рівнями летрозолу у плазмі крові у рівноважному стані (C_{min}). Більше того, дані досліджень AR/BC2 та AR/BC3 лікування другої лінії метастатичного раку молочної залози продемонстрували відсутність негативного впливу летрозолу на кліренс креатиніну або погіршення функції нирок.

Таким чином, корекція дози пацієнтам з порушенням функції нирок (кліренс креатиніну ≥ 10 мл/хв) не потрібна. Інформація стосовно пацієнтів з тяжким порушенням функції нирок (кліренс креатиніну < 10 мл/хв) обмежена.

У подібному дослідженні, проведеному за участю осіб з різним станом функції печінки, було встановлено, що у пацієнтів з помірно вираженим порушенням функції печінки (клас В за шкалою Чайлда–П'ю) середні величини площі під кривою «концентрація – час» (AUC) були на 37 % вищі, ніж у здорових добровольців, але залишалися у межах того діапазону значень, які спостерігалися у пацієнтів без порушень функції печінки. При дослідженні фармакокінетики одноразової дози у 8 хворих з цирозом печінки та тяжким порушенням її функції (клас С за шкалою Чайлда–П'ю) було відзначено збільшення AUC на 95 % та $t_{½}$ на 187 % відповідно порівняно з показниками у здорових добровольців. Таким чином, у пацієнток з раком молочної залози та тяжким порушенням функції печінки очікуються більш високі рівні летрозолу, ніж у пацієнток без тяжкої дисфункції печінки. Отже, препарат Фемара® слід з обережністю застосовувати пацієнткам з тяжким порушенням функції печінки, зважуючи на співвідношення користь/ризик для кожної окремої пацієнтки. У зв'язку з тим, що у пацієнтів, які отримували добові дози від 5 мг до 10 мг/день, не спостерігалося збільшення показників токсичності, корекція дози у напрямку її зниження не обгрунтована, хоча таким пацієнтам потрібно перебувати під ретельним наглядом. Крім того, не було відзначено будь-якого впливу порушень функції нирок (розрахункові значення кліренсу креатиніну становили 20–50 мл/хв) або порушень функції печінки на концентрацію летрозолу у плазмі крові у 359 пацієнток з поширеними формами раку молочної залози. Фармакокінетика летрозолу не залежить від віку.

Клінічні характеристики.

Показання.

· Ад'ювантна терапія гормонопозитивного інвазивного раку молочної залози на ранніх стадіях у жінок у постменопаузальний період.

· Розширена ад'ювантна терапія інвазивного раку молочної залози на ранніх стадіях у жінок у постменопаузальний період, яким була проведена стандартна ад'ювантна терапія тамоксифеном протягом 5 років.

· Терапія першої лінії гормонозалежного поширеного раку молочної залози у жінок у

постменопаузі.

· Лікування поширених форм раку молочної залози у жінок у постменопаузі (природної або спричиненої штучно) після рецидиву або прогресування захворювання, які отримували попередню терапію антиестрогенами.

· Неоад'ювантна терапія у жінок у постменопаузі з гормонопозитивним, HER-2-негативним раком молочної залози, яким не підходить хіміотерапія і не показане невідкладне хірургічне втручання.

Ефективність препарату для пацієнток з гормононегативним раком молочної залози не доведена.

Протипоказання.

· Підвищена чутливість до активної речовини або до будь-якого іншого компонента препарату.

· Ендокринний статус, характерний для передменопаузального періоду.

· Вагітність, період годування груддю.

· Репродуктивний вік пацієнтки.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Метаболізм летрозолу частково відбувається за участю CYP2A6 та CYP3A4. Таким чином, на системне виведення летрозолу можуть впливати лікарські засоби, які впливають на ферменти CYP3A4 і CYP2A6. Очевидно, метаболізм летрозолу має низьку спорідненість із CYP3A4, оскільки цей фермент не насичується при концентраціях, у 150 разів більших, ніж концентрації летрозолу, що спостерігаються у плазмі крові у період рівноважного стану за типових клінічних умов.

На сьогодні клінічний досвід застосування препарату Фемара® в комбінації з естрогенами або іншими протираковими препаратами, крім тамоксифену, відсутній. Тамоксифен, інші антиестрогенні препарати або естрогеновмісні лікарські засоби можуть нівелювати фармакологічну дію летрозолу. Крім того, доведено, що у разі одночасного застосування тамоксифену та летрозолу суттєво знижуються плазмові концентрації летрозолу. Слід уникати одночасного застосування летрозолу з тамоксифеном, іншими антагоністами естрогенів або естрогенами.

Лікарські засоби, які можуть підвищувати концентрації летрозолу в сироватці крові.

Інгібітори активності CYP3A4 і CYP2A6 можуть знижувати метаболізм летрозолу і, таким чином, підвищувати концентрації летрозолу в плазмі крові. Одночасне застосування лікарських засобів, які сильно пригнічують ці ферменти (потужні інгібітори CYP3A4, зокрема: кетоконазол, ітраконазол, вориконазол, ритонавір, кларитроміцин і телітроміцин; CYP2A6 (наприклад метоксален)), може підвищувати експозицію летрозолу. Тому пацієнткам, яким показані потужні інгібітори CYP3A4 і CYP2A6, рекомендується проявляти обережність при їх

застосуванні.

Лікарські засоби, які можуть знижувати концентрації летрозолу в сироватці крові.

Індуктори активності CYP3A4 можуть підвищувати метаболізм летрозолу і, таким чином, знижувати концентрацію летрозолу в плазмі крові. Одночасне застосування лікарських засобів, які стимулюють CYP3A4 (наприклад фенітоїн, рифампіцин, карбамазепін, фенобарбітал і звіробій звичайний), може знижувати експозицію летрозолу. Тому пацієнткам, яким показані потужні індуктори CYP3A4, рекомендується проявляти обережність при їх застосуванні. Індуктори CYP2A6 невідомі.

Одночасне застосування препарату Фемара® (2,5 мг) і тамоксифену 20 мг один раз на добу призводило до зниження рівня летрозолу в плазмі крові в середньому на 38 %. Клінічний досвід, отриманий на підставі досліджень терапії другої лінії раку молочної залози, показує, що терапевтичний ефект лікування препаратом Фемара®, як і частота виникнення небажаних реакцій, не збільшувалися, якщо Фемару® застосовували одразу після тамоксифену. Механізм цієї взаємодії невідомий.

Лікарські засоби, системні концентрації яких в сироватці крові можуть змінюватися під впливом летрозолу.

In vitro летрозол пригнічує ізоферменти цитохрому Р450 – CYP2A6 і помірно CYP2C19, але клінічне значення цього явища невідоме. Проте слід дотримуватися обережності при одночасному застосуванні летрозолу і лікарських засобів, виведення яких переважно залежить від CYP2C19 і які мають вузький терапевтичний діапазон (таких як фенітоїн, клопідрогель). Субстрат з вузьким терапевтичним діапазоном для CYP2A6 невідомий.

Дослідження клінічної взаємодії з циметидином (відомий неспецифічний інгібітор CYP2C19 і CYP3A4) і варфарином (чутливий субстрат для CYP2C9 з вузьким терапевтичним діапазоном, який часто застосовують як супутній препарат для цільової популяції летрозолу) показали, що спільне застосування препарату Фемара® і цих лікарських засобів не спричиняє клінічно значимої лікарської взаємодії.

Огляд бази цих клінічних досліджень не виявив ніяких доказів інших клінічно значимих взаємодій з іншими лікарськими засобами, що часто призначаються.

Особливості застосування.

Порушення функції нирок

Немає даних щодо застосування препарату Фемара® для лікування пацієнток з кліренсом креатиніну < 10 мл/хв. Перед призначенням препарату таким пацієнткам слід зважити на співвідношення потенційного ризику і очікуваного ефекту лікування.

Холестерин.

Слід розглянути проведення моніторингу холестерину у сироватці крові. У ході дослідження із застосуванням ад'ювантного лікування повідомлялося про

гіперхолестеринемію у 52,3 % пацієнтів, які застосовували летрозол, та у 28,6 % пацієнтів, які застосовували тамоксифен. За критеріями оцінки ступеня тяжкості побічних реакцій (СТС) повідомлялося про гіперхолестеринемію 3–4 ступеня у 0,4 % пацієнтів у групі летрозолу та у 0,1 % пацієнтів у групі тамоксифену. Крім того, в ад'ювантній терапії збільшення ≥ 1,5 × ВМН загального холестерину (як правило, не натще) спостерігалося у пацієнтів, які застосовували монотерапію та мали початковий рівень загального холестерину в сироватці крові в межах норми (тобто <1,5 × ВМН), у 151/1843 (8,2 %) в групі летрозолу проти 57/1840 (3,2 %) в групі тамоксифену. Застосування гіполіпідемічних препаратів було необхідно 25 % пацієнтів, що застосовували летрозол, та 16 % пацієнтів, що застосовували тамоксифен.

Порушення функції печінки.

У пацієнтів з тяжкою печінковою недостатністю (клас С за шкалою Чайлда–П'ю) системна експозиція та час напіввиведення летрозолу приблизно вдвічі довші, ніж у здорової людини. Такі хворі потребують більш уважного спостереження.

Вплив на кістки.

Оскільки Фемара® є потужним препаратом, що знижує концентрацію естрогенів, під час ад'ювантної та розширеної ад'ювантної терапії Фемарою® у жінок з остеопорозом та/або переломами в анамнезі та у тих, хто має підвищений ризик розвитку остеопорозу, необхідно оцінити мінеральну щільність кісткової тканини до початку лікування, протягом лікування та після завершення лікування летрозолом. В умовах ад'ювантного лікування також слід розглядати можливість застосування схеми послідовної терапії (летрозол протягом 2 років з подальшим переходом на прийом тамоксифену протягом 3 років) залежно від профілю безпеки пацієнтки.

Менопаузальний статус.

У пацієнток з нез'ясованим менопаузальним статусом необхідно до початку лікування препаратом Фемара® визначити рівні лютеїнізуючого гормону (ЛГ), фолікулостимулюючого гормону (ФСГ) та/або естрадіолу. Приймати препарат Фемара® повинні тільки жінки з постменопаузальним ендокринним статусом.

Тендиніт та розрив сухожилля.

Можливі (рідко) тендиніт та розрив сухожилля. Необхідне ретельне обстеження пацієнток та вжиття відповідних заходів (наприклад, іммобілізація) щодо ураженого сухожилля (див. р. «Побічні реакції»).

Порушення лабораторних показників.

Дозозалежного впливу препарату Фемара® на будь-які гематологічні або біохімічні показники не спостерігалося. Помірні зменшення кількості лімфоцитів невизначеного клінічного значення спостерігалися у деяких пацієнтів, що застосовували препарат Фемара® у дозі 2,5 мг. Таке зниження кількості лімфоцитів мало транзиторний характер приблизно у половини пацієнтів, що зазнали впливу. У двох пацієнтів, які застосовували Фемару® розвинулась тромбоцитопенія; взаємозв'язок із досліджуваним препаратом не був з'ясований. Вихід

пацієнтів із дослідження через зміну лабораторних показників, що були чи не були пов’язані із застосуванням препарату, був рідким.

Інші застереження.

Слід уникати одночасного застосування препарату Фемара® і тамоксифену, інших антагоністів естрогенів чи естрогеновмісних лікарських засобів, оскільки ці речовини можуть нівелювати фармакологічну дію летрозолу.

Оскільки таблетки містять лактозу, препарат Фемара® не рекомендується пацієнткам з такими рідкісними спадковими проблемами, як непереносимість галактози, тяжка лактазна недостатність або мальабсорбція глюкози-галактози.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Жінки у перименопаузальному стані або жінки репродуктивного віку.

Препарат Фемара® слід застосовувати тільки жінкам з чітко встановленим постменопаузальним статусом. Існують постмаркетингові повідомлення про спонтанні аборти або вроджені аномалії у новонароджених, матері яких приймали препарат Фемара®. З огляду на повідомлення про поновлення функції яєчників у жінок на фоні лікування препаратом Фемара®, незважаючи на чіткий постменопаузальний статус на початку терапії, лікар за потреби повинен обговорити з пацієнткою адекватні протизаплідні методи.

Вагітність.

На основі досвіду застосування препарату людям, що включає окремі випадки вроджених вад (зрощення губ, зовнішні статеві органи проміжного типу), відомо, що препарат Фемара® може спричиняти вроджені вади розвитку у разі його застосування під час вагітності. Результати досліджень на тваринах показали наявність репродуктивної токсичності. Препарат Фемара® протипоказаний для застосування у період вагітності.

Годування груддю.

Невідомо, чи екскретується летрозол та його метаболіти в грудне молоко людини. Ризик для новонародженого/немовляти виключити не можна.

Препарат Фемара® протипоказаний для застосування під час годування груддю.

Фертильність.

Фармакологічною дією летрозолу є зниження продукування естрогену шляхом інгібування ароматази. У жінок у пременопаузі інгібіція синтезу естрогену призводить до відповідного підвищення рівнів гонадотропінів (ЛГ, ФСГ). Підвищення рівня ФСГ, в свою чергу, стимулює ріст фолікулів, що може індукувати овуляцію.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими

механізмами.

Вплив препарату Фемара® на здатність керувати транспортними засобами та працювати з іншими механізмами незначний. Оскільки при лікуванні препаратом у хворих спостерігалися загальна слабкість і запаморочення, а також в окремих випадках сонливість, рекомендується обережність під час керування автотранспортом та роботи зі складними механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Дорослі, у т.ч. пацієнти літнього віку. Рекомендована доза Фемари® становить 2,5 мг 1 раз на добу. В ад'ювантній та розширеній ад'ювантній терапії лікування препаратом Фемара® повинно тривати протягом 5 років або поки не настане рецидив захворювання. Хворим із метастазами терапію препаратом Фемара® слід продовжувати доти, доки ознаки прогресування захворювання не стануть очевидними. В умовах ад'ювантного лікування також слід розглядати можливість застосування схеми послідовної терапії (летрозол протягом 2 років з подальшим переходом на прийом тамоксифену протягом 3 років).

В умовах неоад'ювантного лікування терапію препаратом Фемара® слід продовжувати протягом 4–8 місяців, щоб досяг оптимального зменшення пухлини. Якщо відповідь на лікування недостатня, слід припинити терапію препаратом Фемара® і призначити планове хірургічне втручання та/або обговорити з пацієнткою варіанти подальшого лікування.

Для пацієнток літнього віку корекція дози препарату не потрібна.

Діти. Для лікування дітей препарат не застосовують. Безпека та ефективність застосування препарату Фемара® дітям не встановлені. Наявні дані обмежені, тому неможливо розробити рекомендації стосовно дозування.

Пацієнтки з порушеннями функцій печінки та/або нирок. Для пацієнток з ураженням печінки від легкого до середнього ступеня (класи А та В за шкалою Чайлда–П'ю) або нирок (при кліренсі креатиніну ^{3} 10 мл/хв) корекція дози препарату не потрібна. Наявні дані стосовно пацієнтів із нирковою недостатністю з кліренсом креатиніну < 10 мл/хв або тяжким порушенням функції печінки недостатні. Пацієнти з тяжким порушенням функції печінки (клас С за Чайлда–П'ю) потребують ретельного нагляду.

Спосіб застосування.

Препарат Фемара® слід приймати перорально незалежно від вживання їжі, оскільки їжа не впливає на ступінь абсорбції препарату.

Пропущену дозу слід прийняти одразу, як тільки пацієнтка згадає про це. Однак, якщо пацієнтка згадає про це незадовго до прийому наступної дози (за 2–3 години), пропущену дозу слід пропустити та прийняти наступну дозу згідно з графіком. Не слід приймати подвійну дозу, оскільки при прийомі добової дози, вищої від рекомендованої 2,5 мг, спостерігалася системна експозиція, вища від пропорційної.

Діти.

Препарат не застосовують дітям, оскільки ефективність та безпека застосування препарату для цієї категорії пацієнтів не вивчалися в межах клінічних досліджень.

Передозування.

Повідомлялося про поодинокі випадки передозування препарату Фемара®.

Специфічне лікування з приводу передозування невідоме; лікування повинно бути симптоматичним і підтримуючим.

Побічні реакції.

Загальний огляд профілю безпеки.

Частоту небажаних реакцій для препарату Фемара® визначали переважно на основі даних, отриманих у ході клінічних досліджень.

Фемара® загалом добре переносилася у всіх дослідженнях як терапія першої і другої лінії при лікуванні поширеного раку молочної залози, як ад'ювантна терапія раку молочної залози на ранніх стадіях і як розширена ад'ювантна терапія раку молочної залози у жінок, які раніше одержували стандартну ад'ювантну терапію тамоксифеном. Майже в 1/3 пацієнток, які лікувалися препаратом Фемара® при метастатичних і неоад'ювантних станах, приблизно у 75 % пацієнтів при ад'ювантному призначенні (обидві групи приймали і препарат Фемара®, і тамоксифен, медіана лікувального періоду становила 60 місяців) і майже у 80 % пацієнтів при розширеній ад'ювантній терапії (і Фемара®, і плацебо, медіана лікувального періоду становила 60 місяців) спостерігалися побічні реакції. Взагалі побічні реакції, які спостерігалися, мали переважно слабкий або помірно виражений характер і у більшості випадків були пов'язані з дефіцитом естрогенів. Найчастіше у звітах про клінічні дослідження згадувалися побічні реакції у вигляді припливів, гіперхолестеринемії, артралгії, нудоти, посиленого потовиділення та стомлюваності. До важливих додаткових небажаних реакцій, що можуть розвиватися на фоні лікування препаратом Фемара®, належать такі явища з боку опорно-рухового апарату, як остеопороз та/або переломи кісток, та явища з боку серцево-судинної системи (в тому числі цереброваскулярні та тромбоемболічні явища). Багато побічних явищ можуть бути зумовлені природними фармакологічними наслідками дефіциту естрогенів (наприклад припливи, алопеція чи вагінальна кровотеча). Більшість небажаних реакцій спостерігалися у перші кілька тижнів лікування. Категорії частоти для цих небажаних реакцій описані у таблиці 1.

Побічні явища зазначені за частотою виникнення, першими зазначаються найбільш розповсюджені. Для оцінки частоти виникнення різних побічних реакцій використовувалися такі градації: дуже часто – (≥ 1/10), часто – (≥ 1/100 – < 1/10), нечасто – (≥ 1/1 000 – < 1/100), рідко – (≥ 1/10 000 – < 1/1 000), дуже рідко – (< 1/10 000); невідомої частоти (неможливо оцінити, на основі наявних даних).

Таблиця 1

Частота	**Побічні реакції**
Інфекції та інвазії	
Нечасто	Інфекції сечовидільної системи

Доброякісні, злоякісні та нез’ясовані новоутворення, включаючи кісти та поліпи	
Нечасто	Біль у пухлинних вогнищах [(1)]
З боку крові та лімфатичної системи	
Нечасто	Лейкопенія
З боку імунної системи	
Невідомої частоти	Анафілактичні реакції
Метаболічні порушення та розлади живлення	
Дуже часто	Гіперхолестеринемія
Часто	Зниження апетиту, підвищення апетиту
Психічні порушення	
Часто	Депресія
Нечасто	Тривожність (включаючи нервозність), дратівливість
З боку нервової системи	
Часто	Головний біль, запаморочення
Нечасто	Сонливість, безсоння, погіршення пам’яті, дизестезія (включаючи парестезію, гіперстезію), порушення смакових відчуттів, інсульт, зап’ястковий тунельний синдром
З боку органів зору	
Нечасто	Катаракта, подразнення ока, затьмарення зору
З боку серця	
Часто	Посилене серцебиття[(1)]
Нечасто	Тахікардія, випадки ішемії міокарда (включаючи виникнення або погіршення перебігу стенокардії, стенокардію, що вимагає хірургічного втручання, інфаркт міокарда та ішемію міокарда)
Судинні порушення	
Дуже часто	Гарячі припливи
Часто	Артеріальна гіпертензія
Нечасто	Тромбофлебіт (включаючи тромбофлебіт поверхневих та глибоких вен)
Рідко	Легенева емболія, артеріальний тромбоз, цереброваскулярний інфаркт
З боку дихальної системи, торакальні та медіастинальні порушення	
Нечасто	Задишка, кашель
З боку шлунково-кишкового тракту	
Часто	Нудота, блювання, диспепсія[(1)], запор, діарея, біль у животі
Нечасто	Стоматит[(1)], сухість у роті
З боку гепатобіліарної системи	
Нечасто	Підвищення рівня печінкових ферментів, гіпербілірубінемія, жовтяниця
Невідомої частоти	Гепатит
З боку шкіри та підшкірної клітковини	
Дуже часто	Посилене потовиділення
Часто	Алопеція, висипання (включаючи еритематозні, макулопапулярні, псоріатичні та везикулярні висипання), сухість шкіри
Нечасто	Свербіж, кропив’янка
Невідомої частоти	Токсичний епідермальний некроліз, мультиформна еритема, ангіоневротичний набряк
З боку скелетно-м’язової системи та сполучної тканини	
Дуже часто	Артралгія
Часто	Біль у м’язах, біль у кістках[(1)], остеопороз, переломи кісток, артрит
Нечасто	Тендиніт
Рідко	Розрив сухожилля
Невідомої частоти	Синдром «клацаючого пальця»

З боку сечовидільної системи та нирок	
Нечасто	Підвищена частота сечовипускання
З боку репродуктивної системи та молочних залоз	
Часто	Вагінальна кровотеча
Нечасто	Вагінальні виділення або сухість, біль у молочних залозах
Загальні розлади та реакції у місті введення	
Дуже часто	Стомлюваність (включаючи астенію, нездужання)
Часто	Периферичний набряк, біль у грудях
Нечасто	Підвищення температури, сухість слизових оболонок, відчуття спраги, генералізований набряк
Дослідження	
Часто	Збільшення маси тіла
Нечасто	Зменшення маси тіла

[(1)] Тільки при лікуванні метастатичного ураження.

Про деякі небажані реакції повідомлялося зі значно відмінною частотою в умовах ад'ювантного лікування.

Таблиця 2

Ад'ювантна терапія препаратом Фемара® порівняно з монотерапією тамоксифеном: небажані явища, частота яких значуще відрізнялась

Небажані побічні реакції	Фемара®, частота явищ		Тамоксифен, частота явищ	
	N=2448		N=2447	
	Протягом лікування (медіана 5 років)	У будь-який час після рандомізації (медіана 8 років)	Протягом лікування (медіана 5 років)	У будь-який час після рандомізації (медіана 8 років)
Перелом кісток	10,2%	14,7%	7,2%	11,4%
Остеопороз	5,1%	5,1%	2,7%	2,7%
Тромбоемболічні явища	2,1%	3,2%	3,6%	4,6%
Інфаркт міокарда	1,0%	1,7%	0,5%	1,1%
Гіперплазія ендометрія / рак ендометрія	0,2%	0,4%	2,3%	2,9%

Примітка. Протягом лікування включає 30 днів після останньої дози. У будь-який час включає період подальшого спостереження після закінчення або відміни досліджуваного лікування.

Різниця заснована на співвідношенні ризиків та 95 % довірчих інтервалах.

Таблиця 3

Послідовне лікування порівняно з монотерапією препаратом Фемара®: небажані явища, частота яких значуще відрізнялась

Побічні реакції	Монотерапія препаратом Фемара®	Фемара® – >тамоксифен	Тамоксифен – >Фемара®
	N=1535	N=1527	N=1541
	5 років	2 роки – >3 роки	2 роки – >3 роки
Переломи кісток	10,0%	7,7%*	9,7%
Проліферативні розлади з боку ендометрія	0,7%	3,4%**	1,7%**
Гіперхолестеринемія	52,5%	44,2%*	40,8%*
Гарячі припливи	37,6%	41,7%**	43,9%**
Вагінальна кровотеча	6,3%	9,6%**	12,7%**

* Значуще менше, ніж в групі монотерапії препаратом Фемара®

** Значуще більше, ніж в групі монотерапії препаратом Фемара®

Примітка. Період повідомлення включає період лікування або 30 днів після припинення лікування.

Опис окремих побічних реакцій.

Небажані реакції з боку серця.

В умовах ад'ювантного лікування, крім представлених у таблиці 2 даних, повідомлялося про такі небажані явища стосовно препарату Фемара® і тамоксифену відповідно (з медіаною тривалості лікування 60 місяців плюс 30 днів): стенокардія, що вимагає хірургічного лікування (1,0 % проти 1,0 %); серцева недостатність (1,1 % проти 0,6 %); артеріальна гіпертензія (5,6 % проти 5,7 %); порушення церебрального кровообігу/ транзиторна ішемічна атака (2,1 % проти 1,9 %).

В умовах розширеного ад'ювантного лікування повідомлялося про такі небажані явища для препарату Фемара® (медіана тривалості лікування 5 років) і плацебо (медіана тривалості прийому 3 роки) відповідно: стенокардія, що вимагає хірургічного лікування (0,8 % проти 0,6 %); вперше діагностована стенокардія або погіршення перебігу стенокардії (1,4 % проти 1,0 %); інфаркт міокарда (1,0 % проти 0,7 %); тромбоемболічне явище* (0,9 % проти 0,3 %); інсульт/ транзиторна ішемічна атака* (1,5 % проти 0,8 %).

Частота явищ, позначених*, статистично значуще відрізнялась у двох групах лікування.

Небажані реакції з боку опорно-рухового апарату.

Дані з безпеки щодо опорно-рухового апарату, отримані в умовах ад'ювантного лікування, представлено у таблиці 2.

В умовах розширеного ад'ювантного лікування переломи кісток або остеопороз спостерігались у статистично значуще більшої кількості пацієнток групи лікування препаратом Фемара® (переломи кісток – 10,4 % і остеопороз – 12,2 %), ніж у пацієнток групи плацебо (5,8 % та 6,4 % відповідно). Медіана тривалості лікування становила 5 років для препарату Фемара® порівняно з 3 роками для плацебо.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу є важливим.

Це дає змогу вести безперервний моніторинг балансу показника користь/ризик застосування препарату. Спеціалісти у галузі охорони здоров’я зобов’язані повідомляти про будь-які випадки підозрюваних побічних реакцій через систему фармаконагляду.

Термін придатності.

5 років.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 30 °С в оригінальній упаковці для захисту від вологи у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 10 таблеток у блістері; по 3 блістери у картонній коробці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

Новартіс Фарма С.п.А.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

вул. Провінчіалє Скіто 131, 80058 м. Торре Аннунциата, (провінції Неаполь), Італія.