

## ИНСТРУКЦИЯ по медицинскому применению препарата

**ФЕМАРА®**  
**(FEMARA®)**

### **Состав:**

*действующее вещество:* летрозол (letrozole);

1 таблетка содержит 2,5 мг летрозола;

*вспомогательные вещества:* кремния диоксид коллоидный безводный; целлюлоза микрокристаллическая; лактоза, моногидрат; магния стеарат; крахмал кукурузный; натрия крахмалгликолят; гидроксипропилметилцеллюлоза; полиэтиленгликоль 8000; тальк; титана диоксид (E 171); железа оксид желтый (E 172).

### **Лекарственная форма.**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

### **Фармакотерапевтическая группа.**

Противоопухолевые гормональные средства и антагонисты гормонов. Нестероидный ингибитор ароматазы. Код АТС L02B G04.

### **Клинические характеристики.**

#### ***Показания.***

Летрозол не показан для применения при гормоннегативном заболевании.

Летрозол показан при:

- адъювантной терапии гормонположительного инвазивного рака молочной железы на ранних стадиях у женщин в постменопаузальный период;
- продленной адъювантной терапии инвазивного рака молочной железы на ранних стадиях у женщин в постменопаузальный период, которые получали стандартную адъювантную терапию тамоксифеном в течение пяти лет;
- терапии первой линии гормонзависимого распространенного рака молочной железы у женщин в постменопаузе;
- лечения распространенных форм рака молочной железы после рецидива или прогрессирования заболевания у женщин в постменопаузе (естественной или вызванной искусственно), которые раньше получали терапию антиэстрогенами;
- неoadъювантной терапии у женщин в постменопаузе с гормонположительным, HER2-негативным раком молочной железы, в случаях, когда химиотерапия не применяется, а срочное хирургическое вмешательство не было показано.

#### ***Противопоказания.***

Повышенная чувствительность к активному веществу или к любому другому компоненту препарата.

Эндокринный статус, характерный для предменопаузального периода.

Беременность, период кормления грудью.

#### ***Способ применения и дозы.***

##### **Режим дозирования.**

##### ***Взрослые пациенты.***

Рекомендованная доза препарата Фемара® составляет 2,5 мг один раз в сутки ежедневно.

У пациенток с метастатической формой заболевания, терапию препаратом Фемара® необходимо продолжать до тех пор, пока признаки прогрессирования заболевания не станут очевидными.

При адъювантной и продленной адъювантной терапии, лечение препаратом Фемара® должно длиться на протяжении 5 лет или пока не наступит рецидив заболевания. В крупном базовом

исследовании летрозола в сравнении с тамоксифеном в условиях адъювантной терапии, не было получено никакого преимущества в отношении эффективности и безопасности при последовательном применении данных препаратов в сравнении с длительным применением летрозола на протяжении 5 лет.

В условиях неoadъювантного (предоперационного) режима назначения для достижения оптимального уменьшения размеров опухоли, лечение препаратом Фемара® следует продолжать на протяжении 4 - 8 месяцев. При недостаточном ответе, лечение препаратом Фемара® следует прекратить, спланировать хирургическое вмешательство и/или обсудить с пациенткой дальнейшие варианты лечения.

#### Особые группы пациентов.

##### *Нарушения функции печени.*

Для пациенток с нарушениями функции печени легкой или средней степени тяжести (класс А и В по шкале Чайлд-Пью) коррекция дозы препарата Фемара® не требуется. Данные у пациенток с тяжелым нарушением функции печени являются недостаточными, поэтому пациенткам с тяжелым нарушением функции печени (класс С по шкале Чайлд-Пью) следует находиться под тщательным наблюдением врача.

##### *Нарушения функции почек.*

Для пациенток с нарушением функции почек при клиренсе креатинина  $\geq 10$  мл/мин коррекция дозы препарата не требуется. Данные у пациенток с нарушением функции почек при клиренсе креатинина  $< 10$  мл/мин являются недостаточными.

##### *Дети.*

Препарат Фемара® не рекомендуется к применению у детей и подростков. Безопасность и эффективность препарата Фемара® у детей и подростков в возрасте до 17 лет не установлена. Данные ограничены, и невозможно установить рекомендуемую дозу.

##### *Пожилые пациенты.*

Для пациенток пожилого возраста коррекция дозы препарата не требуется.

#### Способ применения.

Препарат Фемара® следует принимать внутрь независимо от приема пищи, так как пища не влияет на степень всасывания препарата.

Пациентке следует принять пропущенную дозу сразу, как только она об этом вспомнит. Однако если уже почти пришло время принимать следующую дозу, забытую дозу следует пропустить, а пациентке следует возобновить регулярный режим дозирования. Дозы нельзя удваивать, так как при превышении рекомендованной ежедневной дозы 2,5 мг наблюдалась чрезмерная пропорциональность системной экспозиции.

#### ***Побочные реакции.***

Препарат Фемара®, в общем, хорошо переносился во всех исследованиях как терапия первой и второй линии при лечении распространенного рака молочной железы, как адъювантная терапия рака молочной железы на ранних стадиях и как продленная адъювантная терапия рака молочной железы у женщин, которые раньше получали стандартную адъювантную терапию тамоксифеном. Почти у 1/3 пациенток, которые получали препарат Фемара®, при метастатическом и приблизительно у 80% пациентов при адъювантном назначении, как и при продленной адъювантной терапии наблюдались побочные реакции. В основном побочные реакции наблюдались на протяжении первых нескольких недель лечения.

Наиболее частыми побочными реакциями, которые наблюдались в ходе клинических исследований, были приливы, гиперхолестеринемия, артралгия, усталость, повышенное потоотделение и тошнота.

Важные дополнительные побочными реакциями, которые могут возникнуть при лечении препаратом Фемара®, могут быть: скелетные происшествя, такие как остеопороз и/или переломы костей и сердечно-сосудистые события (включая цереброваскулярные и тромбоемболические события).

При оценке частоты возникновения различных побочных реакций использовались такие градации: очень часто ( $\geq 1/10$ ); часто ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); нечасто ( $\geq 1/1,000$  до  $< 1/100$ ); редко ( $\geq 1/10,000$  до  $< 1/1,000$ ); очень редко ( $< 1/10,000$ ); неизвестно (невозможно оценить на основании имеющихся данных).

*Инфекции и инвазии:* нечасто - инфекции мочевыделительной системы.

*Доброкачественные, злокачественные и невыясненные новообразования, включая кисты и полипы:* нечасто - боль в опухолевых очагах\*.

*Со стороны кровеносной и лимфатической систем:* нечасто - лейкопения.

*Со стороны иммунной системы:* неизвестно - анафилактические реакции.

*Метаболические нарушения:* очень часто - гиперхолестеринемия; часто – снижение аппетита, повышение аппетита.

*Нарушения со стороны психики:* часто - депрессия; нечасто - беспокойство (в том числе нервозность), раздражительность.

*Со стороны нервной системы:* часто - головная боль, головокружение; нечасто - сонливость, бессонница, ухудшение памяти, дизестезия (в том числе парестезия, гипестезия), дисгевзия, острые цереброваскулярные нарушения, туннельный синдром запястья.

*Со стороны органа зрения:* нечасто - катаракта, раздражение слизистой оболочки глаза, помутнение зрения.

*Со стороны сердца:* часто – ощущение сердцебиения\*; нечасто - тахикардия, случаи сердечной ишемии (в том числе ухудшение течения стенокардии, стенокардия, требующая хирургического вмешательства, инфаркт миокарда и ишемия миокарда).

*Со стороны сосудов:* очень часто - приливы крови; часто – гипертония;

нечасто - тромбоз, тромбоз (в том числе тромбоз поверхностных и глубоких вен); редко - легочная эмболия, артериальный тромбоз, церебральный инфаркт.

*Со стороны системы дыхания:* нечасто - одышка, кашель.

*Со стороны желудочно-кишечного тракта:* часто - тошнота, диспепсия\*, запор, абдоминальная боль, диарея, рвота; нечасто - стоматит\*, сухость во рту.

*Со стороны гепатобилиарной системы:* нечасто - увеличение уровня печеночных ферментов, гипербилирубинемия, желтуха; частота неизвестна - гепатит.

*Со стороны кожи и подкожных тканей:* очень часто - гипергидроз; часто - алопеция, сухость кожи, сыпь (в том числе эритематозная, пятнисто-папулезная, псориазоподобная и везикулярная); нечасто - зуд, крапивница; частота неизвестна - ангиоэдема, токсический эпидермальный некролиз, мультиформная эритема.

*Со стороны скелетно-мышечной системы:* очень часто - артралгия; часто - миалгия, боль в костях\*, остеопороз, переломы костей, артрит; частота неизвестна - синдром щелкающего пальца.

*Со стороны мочевыделительной системы:* нечасто - поллакиурия.

*Со стороны репродуктивной системы:* часто - вагинальные кровотечения; нечасто - вагинальные выделения, вульвовагинальная сухость, боль в молочных железах.

*Общие нарушения:* очень часто - утомляемость (в том числе астения и тревожность); часто - периферический отек, боль в груди; нечасто - общий отек, повышение температуры, ощущение жажды, пирексия.

*Исследования:* часто - увеличение массы тела; нечасто - уменьшение массы тела.

\* наблюдались только при метастатических состояниях.

### Описание отдельных нежелательных лекарственных реакций

*Нежелательные реакции со стороны сердечно-сосудистой системы.*

При адъювантной терапии, кроме данных, приведённых выше, в группах, где пациенты принимали (с медианой продолжительности лечения 5 лет) препарат Фемара® и тамоксифен, наблюдались следующие побочные реакции, соответственно: стенокардия, требующая хирургического вмешательства (1,0% в сравнении с 1,0%); сердечная недостаточность (1,1% в сравнении с 0,6%); гипертония (5,6% в сравнении с 5,7%); цереброваскулярный инфаркт/транзиторные нарушения мозгового кровообращения (2,1% в сравнении с 1,9%).

При продленной адъювантной терапии препаратом Фемара® (с медианой продолжительности лечения 5 лет) и плацебо (с медианой продолжительности лечения 3 года), отмечали следующие побочные реакции, соответственно: стенокардия, требующая хирургического вмешательства (0,8% в сравнении с 0,6%); впервые диагностированная стенокардия или ухудшение ее течения (1,4% в сравнении с 1,0%); инфаркт миокарда (1,0% в сравнении с 0,7%); тромбоэмболические нарушения\* (0,9% в сравнении с 0,3%); инсульт/транзиторные нарушения мозгового кровообращения\* (1,5% в сравнении с 0,8%).

Явления, помеченные \*, имели статистически значимую разницу в двух группах лечения.

#### *Нежелательные реакции со стороны костных тканей*

При продленной адъювантной терапии, переломы костей и остеопороз наблюдались у значительно большего числа пациенток, которые проходили лечение препаратом Фемара® (переломы костей - 10,4% и остеопороз - 12,2%), чем у пациенток в группе плацебо (5,8% и 6,4%, соответственно). Медиана продолжительности лечения составляла 5 лет для препарата Фемара® в сравнении с 3 годами для плацебо.

#### ***Передозировка.***

Были зафиксированы единичные случаи передозировки. Специфические методы лечения неизвестны, в случае передозировки терапия должна быть симптоматической и поддерживающей.

#### ***Применение в период беременности или кормления грудью.***

##### *Беременность.*

Основываясь на опыте применения у людей, когда сообщалось об отдельных случаях врожденных дефектов (сращение половых губ, наружные половые органы промежуточного типа), препарат Фемара® может вызывать врожденные пороки развития при применении во время беременности. Исследования на животных показали репродуктивную токсичность.

Препарат Фемара® противопоказан для применения в период беременности.

##### *Период кормления грудью.*

Неизвестно, выделяется ли летрозол и его метаболиты в материнское молоко. Нельзя исключать риск для новорожденных/младенцев.

Препарат Фемара® противопоказан для применения в период кормления грудью.

##### *Фертильность.*

Фармакологический эффект летрозола выражается в снижении продукции эстрогенов посредством ингибирования ароматазы. У женщин в пременопаузе угнетение синтеза эстрогенов приводит к ответному росту уровней гонадотропинов (лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ)). В свою очередь, повышенные уровни ФСГ стимулируют рост фолликулов, что может вызвать овуляцию.

##### *Женщины с перименопаузальным статусом или репродуктивным потенциалом*

Препарат Фемара® должен применяться только у женщин с четко выраженным постменопаузальным статусом. Поскольку есть сообщения о том, что женщины восстанавливают функцию яичников во время лечения препаратом Фемара®, несмотря на явный постменопаузальный статус в начале терапии, врач должен обсудить адекватную контрацепцию, когда это необходимо.

#### ***Особенности применения.***

##### *Женщины в период менопаузы.*

У пациенток с неустановленным менопаузальным статусом, перед началом лечения препаратом Фемара® следует измерить уровни ЛГ, ФСГ и/или эстрадиола. Только женщинам с подтвержденным постменопаузальным эндокринным статусом следует принимать препарат Фемара®.

##### *Нарушение функции почек.*

Нет данных относительно применения препарата Фемара® для лечения пациенток с клиренсом креатинина <10 мл/мин. Перед назначением препарата таким пациенткам следует учесть соотношение потенциального риска и ожидаемого эффекта лечения.

#### *Нарушение функции печени.*

У пациенток с тяжелым нарушением функции печени (класс С по шкале Чайлд-Пью), системная экспозиция и конечный период полувыведения летрозолола были приблизительно вдвое выше, чем у здоровых добровольцев. Данная категория пациентов должна находиться под более тщательным наблюдением врача.

#### *Влияние на костную ткань.*

Фемара® является мощным агентом, снижающим эстроген. Женщины, имеющие остеопороз и/или переломы, или которые имеют повышенный риск развития остеопороза в истории болезни, должны пройти мониторинг минеральной плотности их костной ткани до начала адъювантной и расширенной адъювантной терапии и контролироваться во время и после лечения летрозолом. Лечение или профилактику остеопороза следует начинать по мере необходимости и тщательно контролировать. В применении адъюванта можно было бы также рассмотреть последовательный график лечения (летрозол 2 года с последующим тамоксифеном 3 года) в зависимости от профиля безопасности пациента.

#### *Другие предостережения.*

Следует избегать совместного применения препарата Фемара® с тамоксифеном, другими антиэстрогенами или эстрогенсодержащими терапиями, поскольку эти вещества могут уменьшать фармакологическое действие летрозолола.

Препарат содержит лактозу, поэтому пациенты с редкими наследственными формами непереносимости галактозы, недостаточностью лактозы или синдромом глюкозо- галактозной мальабсорбции не должны применять препарат.

#### ***Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с другими механизмами.***

Поскольку при лечении препаратом Фемара® наблюдались утомляемость и головокружение, а также в отдельных случаях сонливость, рекомендуется проявлять осторожность во время управления автотранспортом или при использовании других механизмов.

#### ***Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.***

Метаболизм летрозолола частично опосредуется через CYP2A6 и CYP3A4. Симетидин, слабый, неспецифический ингибитор ферментов CYP450, не влиял на концентрацию летрозолола в плазме. Эффект сильных ингибиторов CYP450 неизвестен.

На сегодняшний день нет клинического опыта по использованию препарата Фемара® в сочетании с эстрогенами или другими противораковыми агентами, за исключением тамоксифена. Тамоксифен, другие антиэстрогены или эстрогенсодержащие терапии могут уменьшать фармакологическое действие летрозолола. Кроме того, было показано, что совместное введение тамоксифена с летрозолом существенно снижает концентрацию летрозолола в плазме. Следует избегать совместного применения летрозолола с тамоксифеном, другими антиэстрогенами или эстрогенами.

*In vitro* летрозол угнетает изоферменты цитохрома P450 – CYP2A6 и, умеренно, CYP2C19, но клиническое значение этого явления неизвестно. Поэтому следует соблюдать осторожность при одновременном применении летрозолола с лекарственными средствами, элиминация которых в основном зависит от этих изоферментов и чей терапевтический индекс является узким (например, фенитоин, клопидрогел).

#### **Фармакологические свойства.**

##### *Фармакодинамика.*

Ликвидация опосредованной эстрогенами стимуляции роста является предпосылкой для ответа опухоли в случаях, когда рост опухолевой ткани зависит от наличия эстрогенов и эндокринной терапии. У женщин в постменопаузе эстрогены в основном происходят от действия фермента

ароматазы, который превращает надпочечниковые андрогены - прежде всего андростендион и тестостерон - в эстрон и эстрадиол. Таким образом, подавление биосинтеза эстрогенов в периферических тканях и самой раковой ткани может быть достигнуто путем специфического ингибирования фермента ароматазы.

Летрозол является нестероидным ингибитором ароматазы. Он ингибирует фермент ароматазу путем конкурентного связывания с геном цитохрома P450 ароматазы, что приводит к уменьшению биосинтеза эстрогенов во всех тканях, где они присутствуют.

У здоровых женщин в постменопаузе однократная доза летрозола, составляющая 0,1 мг, 0,5 мг и 2,5 мг, снижает уровень эстрона и эстрадиола в сыворотке крови (сравнительно с исходным уровнем) на 75, 78% и на 78%, соответственно. Максимальное снижение достигается через 48-78 часов.

У пациентов в постменопаузе с прогрессирующим раком молочной железы ежедневные дозы от 0,1 мг до 5 мг снижали концентрацию эстрадиола, эстрона и эстрона сульфата в плазме на 75-95% от исходного уровня у всех пациентов. При дозах 0,5 мг и выше многие значения содержания эстрона и эстрона сульфата были ниже предела обнаружения в анализах, что указывает на то, что с этими дозами достигается более высокое подавление эстрогенов. У всех этих пациентов поддерживалось подавление эстрогена во время лечения.

Летрозол - высокоспецифичный ингибитор активности ароматазы. Нарушения синтеза стероидных гормонов в надпочечниках не выявлено. У пациенток в постменопаузе, которым проводили терапию летрозолом в суточной дозе от 0,1 до 5 мг, клинически значимых изменений концентраций в плазме крови кортизола, альдостерона, 11-деоксикортизола, 17-гидроксипрогестерона, адренокортикотропного гормона (АКТГ), а также активности ренина выявлено не было. Проведение теста стимуляции 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 выявило заметного уменьшения синтеза альдостерона или кортизола. Таким образом, нет необходимости дополнительно назначать глюкокортикоиды и минералокортикоиды.

У здоровых женщин в постменопаузе, после однократного применения летрозола в дозах 0,1 мг, 0,5 мг и 2,5 мг, изменений концентрации андрогенов (андростендиона и тестостерона) в плазме крови не выявлено. У пациенток в постменопаузе, которые получали летрозол в суточной дозе от 0,1 мг до 5 мг, изменений уровня андростендиона в плазме крови также не отмечено. Все это указывает на то, что блокада биосинтеза эстрогенов не приводит к накоплению предшественников андрогенов. У пациенток, получавших летрозол, не были отмечены изменения концентраций ЛГ и ФСГ в плазме крови, а также не были отмечены изменения функции щитовидной железы, которую оценивали по уровням тиреотропного гормона - ТТГ, Т4 и Т3.

#### *Фармакокинетика.*

##### *Всасывание.*

Летрозол быстро и полностью всасывается из желудочно-кишечного тракта (средняя величина биодоступности составляет 99,9%). Пища в незначительной степени снижает скорость абсорбции (медиана  $t_{max}$  летрозола составляет 1 час при приеме натощак и 2 часа - при приеме с пищей; среднее значение  $C_{max}$  летрозола 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 (AUC) не меняется. Небольшие изменения скорости всасывания расцениваются как клинически незначимые, и поэтому летрозол можно применять вне зависимости от приема пищи.

##### *Распределение.*

Связывание летрозола с белками плазмы крови составляет приблизительно 60% (преимущественно с альбумином - 55%). Концентрация летрозола в эритроцитах составляет почти 80% от его уровня в плазме крови. После введения 2,5 мг  $^{14}C$ -меченого летрозола, приблизительно 82% радиоактивности в плазме крови приходилось на долю неизмененного активного вещества. Следовательно, системная экспозиция метаболитов летрозола незначительна. Летрозол быстро и повсеместно распределяется в тканях. Кажущийся объем распределения в равновесном состоянии составляет приблизительно  $1,87 \pm 0,47$  л/кг.

### *Метаболизм.*

Метаболический клиренс с образованием фармакологически неактивного карбинолового метаболита является основным путем выведения летрозоза ( $CL_m = 2,1$  л/ч), но относительно медленный по сравнению со скоростью печеночного кровотока (приблизительно 90 л/ч). Было выявлено, что превращение летрозоза в его метаболит осуществляется под влиянием изоферментов цитохрома P450 – 3A4 и 2A6. Образование небольшого количества других неидентифицированных метаболитов, а также непосредственное выведение вещества с мочой и калом, играют лишь незначительную роль в общей элиминации летрозоза. В течение 2 недель после введения здоровым добровольцам в постменопаузе 2,5 мг  $^{14}C$ -меченого летрозоза, в моче было выявлено  $88,2 \pm 7,6\%$  радиоактивности, в кале –  $3,8 \pm 0,9\%$ . По крайней мере, 75% радиоактивности, обнаруживаемой в моче в период до 216 часов ( $84,7 \pm 7,8\%$  дозы летрозоза), приходилось на глюкуронидные конъюгаты карбинолового метаболита, почти 9% – на два других неидентифицированных метаболита и 6% – на неизмененный летрозозол.

### *Выведение.*

Кажущийся конечный период полувыведения в плазме составляет приблизительно от 2 до 4 суток. После ежедневного приема препарата в дозе 2,5 мг, равновесные концентрации летрозоза достигаются в течение 2-6 недель. Плазменные концентрации летрозоза в равновесном состоянии приблизительно в 7 раз выше, чем концентрации после однократного приема дозы 2,5 мг. Вместе с тем, равновесные концентрации в 1,5-2 раза превышают значение, прогнозируемое на основании расчетов исходя из концентраций, зарегистрированных после приема однократной дозы препарата. Это указывает на то, что при ежедневном применении летрозоза в дозе 2,5 мг его фармакокинетика имеет несколько нелинейный характер. Поскольку равновесная концентрация летрозоза поддерживается во время лечения на протяжении продолжительного времени, можно сделать вывод, что накопление летрозоза не происходит.

### *Линейность/нелинейность.*

Фармакокинетика летрозоза оставалась пропорциональной дозе при назначении однократных пероральных доз до 10 мг (в диапазоне доз от 0,01 до 30 мг) и при назначении суточных доз до 1,0 мг (в диапазоне доз от 0,1 до 5,0 мг). После приема однократной пероральной дозы 30 мг наблюдалось некоторое сверхпропорциональное дозе повышение показателя AUC. При ежедневных дозах 2,5 мг и 5,0 мг, значения AUC увеличились приблизительно в 3,8 и 12 раз вместо 2,5 и 5,0 раз, соответственно, в сравнении с дозой 1,0 мг/сутки. Таким образом, рекомендованная доза летрозоза 2,5 мг/сутки может являться предельной дозой, при которой непропорциональность становится очевидной, тогда как при 5 мг/сутки непропорциональность становится более выраженной. Непропорциональность дозы, вероятно, является результатом насыщения процессов метаболического выведения. Равновесные концентрации достигались через 1-2 месяца при всех исследованных режимах дозирования (0,1-5,0 мг ежедневно).

### *Фармакокинетика у отдельных групп пациентов.*

#### *Пациенты пожилого возраста:*

Фармакокинетика летрозоза не зависит от возраста.

#### *Почечная недостаточность.*

В исследовании, включавшем 19 добровольцев с разной степенью почечной функции (24-часовой клиренс креатинина 9-116 мл/мин), никакого эффекта на фармакокинетику летрозоза не наблюдалось после однократной дозы 2,5 мг. В дополнение к вышеуказанному исследованию, оценивающему влияние почечной недостаточности на летрозозол, был проведен ковариационный анализ по данным двух основных исследований (исследование AR/BC2 и исследование AR/BC3). Расчетный клиренс креатинина ( $CL_{cr}$ ) [Диапазон исследования AR/BC2: от 19 до 187 мл/мин; Исследование AR/BC3: от 10 до 180 мл/мин] не показало статистически значимой связи между уровнями летрозозольного плазменного прохода в установившемся состоянии ( $C_{min}$ ). Более того, данные исследования AR/BC2 и исследования AR/BC3 при метастатическом раке молочной железы второго ряда не показали никаких доказательств неблагоприятного влияния летрозоза на  $CL_{cr}$  или нарушения функции почек.

Поэтому для пациентов с почечной недостаточностью не требуется корректировка дозы (CL<sub>Cr</sub> ≥10 мл/мин). Небольшая информация доступна у пациентов с тяжелым нарушением функции почек (CL<sub>Cr</sub> <10 мл/мин).

***Печеночная недостаточность.***

В аналогичном исследовании с участием субъектов с различной степенью печеночной функции средние значения AUC добровольцев с умеренной печеночной недостаточностью (класс В за Чайлд-Пью) были на 37% выше, чем у здоровых добровольцев, но все же в пределах диапазона, наблюдаемого у пациентов без нарушения функции. В исследовании, сравнивающем фармакокинетику летрозола после одной пероральной дозы у восьми мужчин с циррозом печени и тяжелой печеночной недостаточностью (класс С за Чайлд-Пью) у здоровых добровольцев (N=8), AUC и t<sub>1/2</sub> увеличились на 95 и 187%, соответственно. Таким образом, препарат Фемара® следует назначать с осторожностью пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью и после рассмотрения риска/пользы у отдельного пациента.

**Фармацевтические характеристики.**

***Основные физико-химические свойства:***

Темно-желтые, круглые, слегка двояковыпуклые со скошенными краями таблетки, покрытые оболочкой; с маркировкой «FV» на одной стороне и «CG» - на другой.

***Срок годности.***

5 лет.

***Условия хранения.***

Хранить при температуре не выше 30°C в оригинальной упаковке для защиты от влаги в недоступном для детей месте.

***Упаковка.***

По 10 таблеток в блистере; 3 блистера в коробке из упаковочного картона.

**Категория отпуска.** По рецепту.

***Производитель.***

Новартис Фарма Штейн АГ, Швейцария для Новартис Фарма АГ, Швейцария.

***Местонахождение.***

Schaffhauserstrasse, CH-4332, Stein, Switzerland.

Шаффхаузерштрассе, CH-4332, Штейн, Швейцария.