

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ
ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
ФУЛВЕДЖЕКТ

Торговое наименование: Фулведжект

Международное непатентованное или группировочное наименование:
фулвестрант

Лекарственная форма: раствор для внутримышечного введения

Состав:

Один преднаполненный шприц содержит в 5 мл:

действующее вещество: фулвестрант – 250,0 мг;

вспомогательные вещества: этанол 96 % – 500,0 мг, бензиловый спирт – 500,0 мг, бензилбензоат – 750,0 мг, касторовое масло – до 5,0 мл.

Описание: прозрачная, от бесцветной до желтого цвета, маслянистая, вязкая жидкость.

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевые гормональные препараты и антагонисты гормонов; антагонисты гормонов и родственные соединения; антиэстрогены.

Код АТХ: L02BA03

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Фулвестрант является конкурентным антагонистом рецепторов эстрогена. По степени аффинности к рецепторам сопоставим с эстрадиолом. Фулвестрант блокирует трофическое действие эстрогенов, не проявляя собственной эстрогеноподобной активности. Механизм действия связан с подавлением активности и деградацией эстроген-рецепторов (ЭР). Также фулвестрант достоверно снижает экспрессию рецепторов прогестерона.

Фулвестрант не оказывает стимулирующего эффекта на эндометрий у женщин в постменопаузе. Эффекты длительной терапии фулвестрантом на эндометрий

в постменопаузе не установлены. Также нет данных по морфологии эндометрия. Данных о влиянии длительного применения фулвестранта на костную ткань нет.

Фармакокинетика

Всасывание

После внутримышечной инъекции фулвестрант медленно всасывается, достигая максимальной концентрации ($C_{\max}$) в плазме крови примерно через 7 дней. При применении фулвестранта в дозе 500 мг равновесное состояние достигается в течение первого месяца терапии (площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) 546 нг·день/мл, $C_{\max}$ 25,1 нг/мл, минимальная концентрация ($C_{\min}$) — 16,3 нг/мл). При равновесном состоянии содержание фулвестранта в плазме крови колеблется в относительно узких границах — максимальные и минимальные показатели отличаются примерно в 3 раза. После внутримышечной инъекции экспозиция примерно пропорциональна введенной дозе (в интервале доз от 50 до 500 мг).

Распределение

Фулвестрант характеризуется экстенсивным и быстрым распределением. Большой кажущийся объем распределения (от 3 до 5 л/кг) при равновесной концентрации предполагает преимущественно экстраваскулярное распределение. Связь с белками плазмы крови — 99 %. Главные компоненты связывания включают фракции липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и липопротеидов высокой плотности (ЛПВП). Роль глобулина, связывающего половые гормоны, не установлена.

Метаболизм

Метаболизм фулвестранта включает комбинации множества потенциальных путей биотрансформации, аналогичных механизмам метаболизма эндогенных стероидов (включая метаболиты 17-кетон, сульфон, 3-сульфат, 3- и 17-глюкуронид). Идентифицированные метаболиты менее активны или равны по активности фулвестранту. CYP3A4 является единственным изоферментом из

семейства цитохрома P450, который участвует в окислении фулвестранта.

Однако представляется, что *in vivo* преобладают биотрансформации без участия P450.

Выведение

Фулвестрант в основном выводится через кишечник, почками — менее 1% вещества. Клиренс фулвестранта составляет $11 \pm 1,7$ мл/мин/кг, что предполагает высокий уровень печеночной экстракции. Период полувыведения составляет 50 дней.

Фармакокинетика у особых групп пациентов

Фармакокинетический профиль фулвестранта не зависит от возраста (в диапазоне 33–89 лет), массы тела (40–127 кг) и расовой принадлежности.

Нарушения функции почек

Легкие и умеренные нарушения функции почек не оказывают клинически значимого влияния на фармакокинетику фулвестранта.

Нарушения функции печени

При однократном введении фулвестранта пациентам с легким или умеренным нарушением функции печени (классы А и В по классификации Чайлд-Пью) отмечалось повышение AUC в 2,5 раза по сравнению со здоровыми добровольцами. Исследований фармакокинетики фулвестранта у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени (класс С по классификации Чайлд-Пью) не проводилось.

Показания к применению

Местно-распространенный или метастатический рак молочной железы с положительными рецепторами эстрогенов у женщин в постменопаузе:

- ранее не получавших эндокринную терапию;
- при рецидиве на фоне или после адъювантной эндокринной терапии или при прогрессировании на фоне эндокринной терапии.

Противопоказания

- гиперчувствительность к фулвестранту или любому из вспомогательных веществ препарата;

- тяжелые нарушения функции печени (см. раздел «Фармакокинетика»);
- беременность, период грудного вскармливания (см. раздел «Применение во время беременности и в период грудного вскармливания»).

С осторожностью

При склонности к кровотечениям, тромбоцитопении, при одновременном применении с антикоагулянтами, при легком или умеренном нарушении функции печени, при тяжелом нарушении функции почек (клиренс креатинина (КК) < 30 мл/мин).

Применение во время беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Препарат Фулведжект противопоказан в период беременности. Было показано, что фулвестрант проникает через плаценту после однократного внутримышечного введения дозы крысам и кроликам. Исследования на животных показали токсическое воздействие на репродуктивную функцию, включая повышение частоты пороков развития и гибели плода. Если в период лечения препаратом Фулведжект наступила беременность, пациентку следует проинформировать о потенциальном вреде для плода и потенциальном риске прерывания беременности.

Период грудного вскармливания

В период лечения препаратом Фулведжект грудное вскармливание следует прекратить. Фулвестрант выделяется в молоко кормящих крыс. Неизвестно, выделяется ли фулвестрант в грудное молоко женщин. Учитывая возможность возникновения у младенцев, находящихся на грудном вскармливании, серьезных нежелательных реакций, вызванных фулвестрантом, применение препарата в период грудного вскармливания противопоказано.

Фертильность

Влияние фулвестранта на фертильность у человека не изучено.

Женщины с сохраненным репродуктивным потенциалом

Необходимо использовать надежные методы контрацепции в период терапии препаратом и в течение двух лет после применения последней дозы препарата.

Способ применения и дозы

Внутримышечно, путем медленной (в течение 1–2 минут) инъекции. Содержимое 2 шприцев последовательно вводится в правую и левую ягодичные области. Следует соблюдать осторожность при введении препарата Фулведжект в верхний наружный квадрант ягодицы в связи с близким расположением седалищного нерва.

Взрослые пациенты женского пола (включая пожилой возраст)

Рекомендуемая доза — 500 мг 1 раз в месяц. Первый месяц терапии: 500 мг - 2 раза в месяц (второе введение — через 2 недели после первой дозы препарата).

Пациенты с нарушением функции почек

В случаях легкого или умеренного нарушения функции почек ($КК \geq 30$ мл/мин) коррекция дозы не требуется. Безопасность и эффективность фулвестранта у пациентов с тяжелым нарушением функции почек ($КК < 30$ мл/мин) не установлена.

Пациенты с нарушением функции печени

Применение препарата Фулведжект у пациентов с легким или умеренным нарушением функции печени не требует коррекции дозы. Однако применение препарата Фулведжект у этой группы пациентов требует осторожности. Безопасность и эффективность фулвестранта у пациентов с тяжелым нарушением функции печени не установлена.

Дети и подростки

Данных по безопасности и эффективности у детей и подростков нет.

Инструкция по применению препарата

Препарат применяют в соответствии с местными рекомендациями по применению инъекционных препаратов для внутримышечного введения в больших объемах.

ВАЖНО! Следует соблюдать осторожность при введении препарата Фулведжект в верхний наружный квадрант ягодицы в связи с близким расположением седалищного нерва.

Внимание: нельзя дотрагиваться до иглы во время ее использования.

- Извлечь стеклянный шприц из контурной ячейковой упаковки и убедиться в отсутствии повреждений.
- Разорвать внешнюю упаковку безопасной иглы.
- Перед использованием визуально оценить состояние раствора на предмет отсутствия частиц и изменения цвета.
- Держать шприц вертикально. Второй рукой взять крышку и осторожно вращая снять крышку. Для сохранения стерильности не касаться наконечника шприца (см. Рисунок 1).

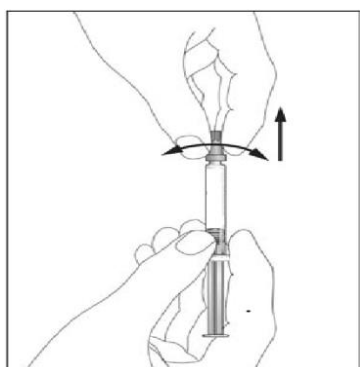


Рисунок 1

- Надеть иглу на наконечник шприца и закрутить до полной фиксации (см. Рисунок 2).

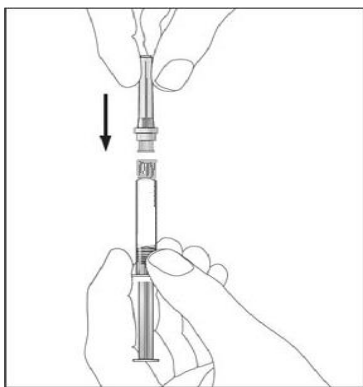


Рисунок 2

- Не меняя вертикального положения шприца, убедиться, что игла надежно закреплена на его наконечнике.
- Переместить преднаполненный шприц к месту введения.
- Снять футляр иглы осторожно, по её направлению, чтобы не повредить кончик иглы.

Удалить лишние пузырьки воздуха из шприца. Медленно ввести раствор в ягодичную мышцу (в течение 1-2 минут/шприц).

Удаление остатков

Предварительно заполненный шприц предназначен **только для однократного применения**. Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

Побочное действие

Нежелательные реакции представлены в соответствии с поражением органов и систем органов в последовательности медицинского словаря для нормативно правовой деятельности (MedDRA). Частота возникновения распределялась в соответствии со следующими категориями: очень часто ($\geq 1/10$), часто (от $\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто (от $\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко (от $\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:

Часто – снижение числа тромбоцитов.

Нарушения со стороны иммунной системы:

Очень часто - реакции гиперчувствительности (отек, крапивница).

Нарушения со стороны нервной системы:

Часто – головная боль.

Нарушения со стороны сосудов:

Очень часто – ощущение жара («приливы»);

Часто - тромбоз эмболия.

Желудочно-кишечные нарушения:

Очень часто – тошнота;

Часто – рвота, диарея, анорексия.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:

Очень часто - повышение активности «печеночных» ферментов (аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы);

Часто - повышение концентрации билирубина;

Нечасто - печеночная недостаточность, гепатит, повышение активности гамма-глутамилтрансферазы.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:

Очень часто – сыпь.

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани:

Очень часто – боль в суставах и скелетно-мышечная боль (включает артралгию, менее часто скелетно-мышечную боль, боль в спине, миалгию и боль в конечностях).

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:

Часто – инфекции мочевыводящих путей.

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез

Часто – вагинальные кровотечения;

Нечасто - вагинальный кандидоз, бели.

Общие нарушения и реакции в месте введения:

Очень часто – астения, реакции в месте введения препарата, включая слабо выраженные транзиторные боль и воспаление (кроме кровотечения в месте введения, гематомы в месте введения, ишиаса, невралгии и периферической нейропатии);

Часто – периферическая нейропатия, ишиас;

Нечасто – кровотечение, гематома в месте введения, невралгия.

Передозировка

Получены отдельные сообщения о передозировке фулвестранта у человека. В исследованиях на животных при введении высоких доз фулвестранта наблюдались только эффекты, непосредственно или опосредованно связанные с антиэстрогенной активностью.

Лечение: симптоматическая терапия.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

По результатам исследования клинического взаимодействия с мидазоламом (субстрат CYP3A4), фулвестрант не подавляет активность CYP3A4. Данные

in vitro свидетельствуют, что фулвестрант не влияет на активность CYP1A2, 2C9, 2C19 и 2D6. Возможное подавление активности CYP2A6, 2C8 и 2E1 не оценивалось.

В исследовании клинического взаимодействия с рифампицином (индуктор CYP3A4) и кетоконазолом (ингибитор CYP3A4) не обнаружено клинически значимых изменений клиренса фулвестранта. Поэтому при назначении фулвестранта в комбинации с индукторами или ингибиторами CYP3A4 коррекции дозы не требуется.

Совместимость

Препарат Фулведжект не должен смешиваться с другими лекарственными препаратами.

Особые указания

Лечение препаратом Фулведжект должно проводиться только под наблюдением врача, имеющего опыт применения противоопухолевых препаратов.

Рекомендуется соблюдать осторожность при применении препарата Фулведжект у пациентов с легким или умеренным нарушением функции печени. Рекомендуется соблюдать осторожность при применении препарата Фулведжект у пациентов с тяжелым нарушением функции почек (КК < 30 мл/мин).

Учитывая способ применения препарата, рекомендуется соблюдать осторожность при применении препарата Фулведжект у пациентов со склонностью к кровотечениям, тромбоцитопенией или у пациентов, принимающих антикоагулянты.

Тромбоэмболии у женщин с распространенным раком молочной железы наблюдаются часто. Это необходимо принимать во внимание при назначении препарата Фулведжект пациентам с риском тромбоэмболии.

Эффекты длительного применения фулвестранта на костную ткань не установлены. Учитывая механизм действия фулвестранта, нельзя исключить потенциальный риск остеопороза.

Вследствие сходства структуры фулвестранта и эстрадиола терапия фулвестрантом может приводить к ложному завышению концентрации эстрадиола при проведении анализа с использованием антител.

При применении фулвестранта сообщалось о нежелательных явлениях, связанных с местом инъекции, включая ишиас, невралгию, нейропатическую боль и периферическую нейропатию. Следует соблюдать осторожность при введении препарата Фулведжект в верхний наружный квадрант ягодицы в связи с близким расположением седалищного нерва.

Вспомогательные вещества

Этанол

Данный лекарственный препарат содержит 10 об. % этанола (алкоголя) в качестве вспомогательного вещества, то есть до 1000 мг в разовой дозе препарата (2 инъекции), что равно 20 мл пива или 8 мл вина на дозу. Это может быть вредно для лиц с алкоголизмом, и это необходимо учитывать в таких группах высокого риска, как пациенты с заболеваниями печени и эпилепсией.

Бензиловый спирт

Данный лекарственный препарат содержит 1000 мг бензилового спирта в разовой дозе препарата (2 инъекции) в качестве вспомогательного вещества, что может вызывать аллергические реакции.

Дети и подростки

Препарат Фулведжект не рекомендуется для применения у детей и подростков, т.к. данных по безопасности и эффективности у детей и подростков нет.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

Фулвестрант оказывает несущественное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Пациентам с симптомами астении необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами или другими механизмами.

Форма выпуска

Раствор для внутримышечного введения 250 мг/5 мл.

По 5,0 мл препарата в преднаполненных шприцах вместимостью 5 мл из прозрачного бесцветного стекла гидролитического класса I и оснащенный поршнем из бромбутиловой резины, штоком поршня из полипропилена и фланцем из полипропилена для управления. На каждый шприц наклеивают этикетку.

По 1 шприцу помещают в контурную ячейковую упаковку с покрытием из ПЭТ/ПЭ пленки.

По 1 или 2 контурных ячейковых упаковки с равным количеством одноразовых игл вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

Условия хранения

В защищенном от света месте, при температуре от 2 °С до 8 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

4 года.

Не применять по истечении срока годности!

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Владелец Регистрационного удостоверения

К.О. Ромфарм Компани С.Р.Л.,

ул. Ероилор № 1А, г. Отопень, 075100, уезд Ильфов, Румыния.

Производитель

Производитель и фасовщик (первичная упаковка):

К.О. Ромфарм Компани С.Р.Л.,

ул. Друмул Гэрий Отопень № 52, г. Отопень, 075100, уезд Ильфов, Румыния.

Упаковщик (вторичная упаковка) и выпускающий контроль:

К.О. Ромфарм Компани С.Р.Л.,

ул. Ероилор № 1А, г. Отопень, 075100, уезд Ильфов, Румыния.

Организация, принимающая претензии потребителей

Представитель производителя в РФ:

ООО «Ромфарма», Россия

121596, г. Москва, вн. тер. г. Муниципальный округ Можайский, ул.

Горбунова, д. 2, стр. 3, помещ. 23/6.

тел./факс: (495) 787-78-44.