

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
по применению лекарственного препарата для медицинского применения

ФАЗЛОДЕКС® (FASLODEX)
наименование лекарственного препарата

Регистрационный номер:

Торговое название препарата: Фазлодекс®

Международное непатентованное название: фулвестрант

Лекарственная форма: раствор для внутримышечного введения

Состав

Один заполненный шприц содержит:

Активное вещество: 250 мг фулвестранта;

Вспомогательные вещества: этанол (96%) 500 мг, бензиловый спирт 500 мг, бензилбензоат 750 мг, касторовое масло до 5 мл.

Описание

Прозрачная, от бесцветной до желтого цвета, вязкая жидкость.

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевое средство, антиэстроген.

Код АТХ: L02BA03

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Фулвестрант является конкурирующим антагонистом рецепторов эстрогена. По уровню 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 эндотелий в постменопаузе не установлены. Также нет данных по морфологии эндометрия.

Данных о влиянии длительного применения фулвестранта на костную ткань нет.

Фармакокинетика

После внутримышечной инъекции фулвестрант медленно всасывается, достигая максимальной концентрации в плазме примерно через 7 дней. При использовании Фазлодекса в дозе 500 мг равновесное состояние достигается в течение первого месяца терапии (AUC 546 нг·день/мл, C_{max} 25,1 нг/мл, C_{min} 16,3 нг/мл). При равновесном состоянии содержание фулвестранта в плазме 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).

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 — 99%. Главные компоненты связывания включают фракции липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и липопротеинов высокой плотности (ЛПВП). Роль связывающего половые гормоны глобулина не установлена.

Метаболизм фулвестранта включает комбинации множества потенциальных путей биотрансформации, аналогичных механизмам метаболизма эндогенных стероидов (включают метаболиты 17-кетон, сульфон, 3-сульфат, 3- и 17-глюкуронид). Идентифицированные метаболиты менее активны или равны по активности фулвестранту. CYP 3A4 является единственным изоферментом из семейства P450, который участвует в окислении фулвестранта. Однако, представляется, что *in vivo* преобладают биотрансформации без участия P450.

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

Особые популяции:

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 со слабым 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 диссеминированный рак молочной железы с положительными рецепторами эстрогенов у женщин в постменопаузе при прогрессировании после или на фоне терапии антиэстрогенами.

Противопоказания

- повышенная чувствительность к фулвестранту или любому другому компоненту препарата;
- тяжелые нарушения функции печени;
- беременность и период кормления грудью;
- детский возраст до 18 лет.

С осторожностью: при нарушениях функции почек и печени.

Способ применения и дозы

Внутримышечно, путем медленной (в течение 1-2 мин) инъекции. Содержимое 2-х шприцев последовательно вводится в правую и левую ягодичные области.

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).

Дети и подростки:

Данных по безопасности и эффективности у детей и подростков нет.

Пациенты с нарушениями функции почек:

В случаях легкого или умеренного нарушения функции почек (клиренс креатинина ≥ 30 мл/мин) коррекции дозы не требуется. Безопасность и эффективность препарата у

пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек (клиренс креатинина < 30 мл/мин) не установлены.

Пациенты с нарушениями функции печени:

Применение препарата Фазлодекс® у пациентов с легким или умеренным нарушением функции печени не требует коррекции дозы. Однако, применение препарата Фазлодекс® у этой группы пациентов требует осторожности. Безопасность и эффективность препарата у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени не установлены.

Побочное действие

Наблюдавшиеся нежелательные реакции представлены ниже.

Определение частоты побочных реакций: очень часто ($>10\%$); часто ($>1 - \leq 10\%$); редко ($>0,1 - \leq 1\%$);

Со стороны системы пищеварения:

Очень часто – тошнота;

Часто – рвота, диарея, анорексия.

Со стороны сердечно-сосудистой системы:

Часто – ощущение жара (“приливы”), тромбоэмболия.

Со стороны кожи и кожных придатков:

Часто – сыпь.

Местные реакции:

Очень часто – реакции в месте введения препарата;

Со стороны мочеполовой системы:

Часто – инфекции мочевыводящих путей;

Прочие:

Очень часто – астения, повышение активности “печёночных” ферментов (АЛТ, АСТ, АЛП);

Часто – головные боли, реакции повышенной чувствительности (отеки, крапивница).

Передозировка

Случаи передозировки у человека неизвестны. В исследованиях на животных при введении высоких доз фулвестранта наблюдались только эффекты, непосредственно или опосредованно связанные с антиэстрогенной активностью.

В случаях передозировки рекомендуется симптоматическая терапия.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды лекарственного взаимодействия

По результатам исследования клинического взаимодействия с мидазоламом фулвестрант не подавляет активность CYP 3A4. Данные *in vitro* свидетельствуют, что фулвестрант не влияет на активность CYP 1A2, 2C9, 2C19 и 2D6. Возможное подавление активности CYP 2A6, 2C8 и 2E1 не оценивалась.

В исследовании клинического взаимодействия с рифампицином (индуктор CYP 3A4) и кетоконазолом (ингибитор CYP 3A4) не обнаружено клинически значимых изменений клиренса фулвестранта. Поэтому при назначении фулвестранта в комбинации с индукторами или ингибиторами CYP 3A4 коррекции дозы не требуется.

Особые указания

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

Рекомендуется соблюдать осторожность при применении препарата Фазлодекс® пациентами с легким или умеренным нарушением функции печени. Рекомендуется соблюдать осторожность при использовании препарата Фазлодекс® у пациентов с тяжелым нарушением функции почек (клиренс креатинина < 30 мл/мин).

Учитывая способ применения препарата, рекомендуется соблюдать осторожность при использовании препарата Фазлодекс® 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 Фазлодекс® пациентам с риском тромбоэмболии.

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

Фазлодекс® не должен смешиваться с другими лекарственными препаратами.

Влияние на способность управлять автомобилем и другими механизмами

Влияние препарата Фазлодекс® на способность управлять автомобилем и другими механизмами незначительно. Пациентам с симптомами астении необходимо соблюдать осторожность при управлении автомобилем или другими механизмами.

Инструкции по обращению и использованию

Внимание: не автоклавируйте иглу, входящую в комплект с препаратом! Дотрагиваться до иглы во время ее использования нельзя.

1. Извлечь стеклянный корпус шприца из контурной ячейковой упаковки и убедиться в отсутствии повреждений. Разорвать внешнюю упаковку безопасной иглы (SafetyGlide). Сломать перемычку белой пластиковой крышки наконечника шприца и удалить крышку с прикрепленной резиновой заглушкой наконечника (см. Рисунок 1).
2. Вращательным движением закрепить иглу на наконечнике шприца (см. Рисунок 2). Снять футляр иглы строго по ее направлению, чтобы не повредить кончик иглы. Визуально оценить состояние раствора для парентерального введения на предмет отсутствия частиц и изменения цвета перед его использованием. Удалить лишние пузырьки газа из шприца.
3. Медленно ввести раствор в ягодичную мышцу в течение 1-2 мин. Для удобства плоскость «скоса» кончика иглы соответствует расположению рычага на устройстве безопасности, как показано на Рисунке 3.
4. После извлечения иглы из ягодичной мышцы незамедлительно активировать защитное устройство иглы, надавливая на рычаг с переводом его в крайнее переднее положение до тех пор, пока кончик иглы не будет полностью закрыт (см. Рисунок 4). При активации защитного механизма возможны минимальные брызги жидкости, которая может оставаться на игле после инъекции. Визуально убедиться, что рычаг переведен в крайнее положение и кончик иглы полностью закрыт. Если не удастся активировать защитное устройство иглы, немедленно поместите иглу в стандартный контейнер для игл. Внимание: Для максимальной безопасности пользуйтесь одной рукой и выполняйте манипуляции на расстоянии от себя и окружающих.

Рисунок 1.

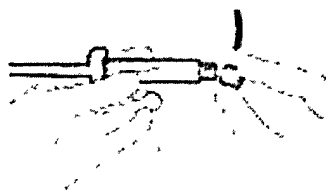


Рисунок 2.

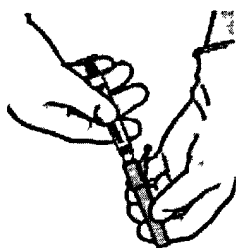
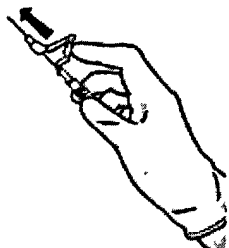


Рисунок 3.



Рисунок 4.

**Форма выпуска**

Раствор для внутримышечного введения 250 мг / 5 мл. По 5 мл в стеклянный шприц с безопасной системой введения. По одному шприцу вместе с запечатанной безопасной стерильной иглой (**SafetyGlide™**) в контурную ячейковую упаковку из полипропилена, запечатанную полипропиленовой пленкой. По одной контурной ячейковой упаковке вместе с инструкцией по применению в картонную пачку или по две контурные ячейковые упаковки вместе с инструкцией по применению в картонную пачку с контролем первого вскрытия.

Условия хранения

При температуре от 2 до 8°C, в защищенном от света месте. Хранить в местах, недоступных для детей.

Срок годности

4 года. Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Фирма-производитель

АстраЗенека ЮК Лимитед, Великобритания произведено Веттер Фарма-Фертигун ГмбХ и Ко. КГ, Германия, Шутценштрассе 87, DE-88212 Равенсбург.

Дальнейшая информация предоставляется по требованию:

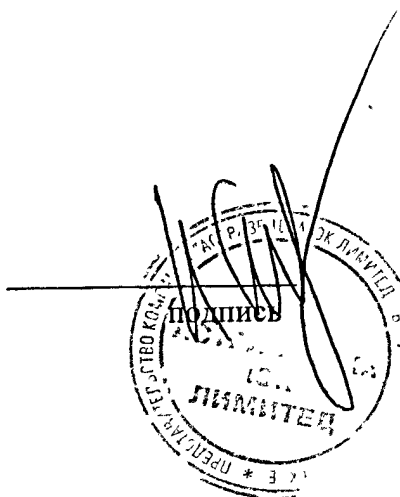
Представительство компании АстраЗенека ЮК Лимитед, Великобритания, в г. Москве
и ООО АстраЗенека Фармасьютикалз

125284 Москва, ул. Беговая д.3 стр. 1.
тел. (495) 799 56 99, факс (495) 799 56 98

Фазлодекс – торговая марка, собственность группы компаний АстраЗенека.

© AstraZeneca 2010

Менеджер по регистрации
лекарственных препаратов



Снегирёва П.Б.
ФИО