

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Фулвестрант-Фармстандарт, 250 мг, раствор для внутримышечного введения.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: фулвестрант.

Каждый флакон объёмом 5 мл содержит 250 мг фулвестранта.

Каждый мл раствора содержит 50 мг фулвестранта.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата (на 1 флакон): этанол (спирт этиловый) 96 % – 500 мг, бензиловый спирт – 500 мг, касторовое масло – до 5 мл (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для внутримышечного введения.

Прозрачная, от бесцветной до желтого цвета, вязкая жидкость.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Фулвестрант-Фармстандарт показан для применения у взрослых.

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.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Лечение препаратом Фулвестрант-Фармстандарт должно проводиться только под наблюдением врача, имеющего опыт применения противоопухолевых препаратов.

Режим дозирования

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).

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением 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 нарушением функции печени

Применение препарата Фулвестрант-Фармстандарт у пациентов с легким или умеренным нарушением функции печени не требует коррекции дозы. Однако, применение препарата Фулвестрант-Фармстандарт у этой группы пациентов требует осторожности.

Безопасность и эффективность препарата у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени не установлены.

Дети

Безопасность и эффективность препарата Фулвестрант-Фармстандарт у детей в возрасте до 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Для внутримышечного введения.

Инъекции вводить медленно (в течение 1–2 мин).

Содержимое 2-х шприцев последовательно вводится в правую и левую ягодичные области.

Следует соблюдать осторожность при введении препарата Фулвестрант-Фармстандарт в верхний наружный квадрант ягодицы, в связи с близким расположением седалищного нерва.

Инструкции по обращению и использованию лекарственного препарата перед применением см. в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к фулвестранту или любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- тяжелые нарушения функции печени;
- беременность и период грудного вскармливания.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Рекомендуется соблюдать осторожность при применении препарата Фулвестрант-Фармстандарт у пациентов с легким или умеренным нарушением функции печени.

Рекомендуется соблюдать осторожность при применении препарата Фулвестрант-Фармстандарт у пациентов с тяжелым нарушением функции почек (клиренс креатинина < 30 мл/мин). Учитывая способ применения препарата, рекомендуется соблюдать осторожность при использовании препарата Фулвестрант-Фармстандарт 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 Фулвестрант-Фармстандарт пациентам с риском тромбоэмболии.

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 Фулвестрант-Фармстандарт в верхний наружный квадрант ягодицы, в связи с близким расположением седалищного нерва (см. разделы 4.2 и 4.8).

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

Искажение лабораторных тестов

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

Вспомогательные вещества

Данный лекарственный препарат содержит 10 об.% этанола (алкоголя), то есть до 1000 мг в разовой дозе препарата (2 инъекции), что равно 20 мл пива, 8 мл вина на дозу. Препарат может быть вреден пациентам с алкоголизмом, эпилепсией, а также пациентам с заболеваниями печени.

Данный лекарственный препарат содержит 1000 мг бензилового спирта в разовой дозе препарата (2 инъекции), что эквивалентно 500 мг/5мл, который может вызывать аллергические реакции.

Данный препарат содержит касторовое масло, которое может вызывать тяжелые аллергические реакции (см. раздел 4.8).

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

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

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

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом

Женщинам с сохраненным репродуктивным потенциалом следует использовать эффективную контрацепцию во время терапии препаратом Фулвестрант-Фармстандарт и в течение двух лет после применения последней дозы препарата.

Беременность

Препарат Фулвестрант-Фармстандарт противопоказан при беременности (см. раздел 4.3). Фулвестрант проникает через плаценту после однократного внутримышечного введения у крыс и кроликов. Исследования у животных продемонстрировали репродуктивную токсичность фулвестранта, включая повышение случаев дефектов развития плода и смерти. Если беременность диагностируется во время применения препарата Фулвестрант-Фармстандарт, пациентку необходимо проинформировать о потенциальной опасности для плода и риске потери беременности.

Лактация

Грудное вскармливание при применении препарата Фулвестрант-Фармстандарт должно быть прекращено. Фулвестрант проникает в молоко лактирующих крыс. Неизвестно, проникает ли фулвестрант в молоко у человека. Учитывая потенциал серьезных нежелательных реакций,

связанных с фулвестрантом, у новорожденных, находящихся на грудном вскармливании, применение препарата Фулвестрант-Фармстандарт в период грудного вскармливания противопоказано (см. раздел 4.3).

Фертильность

Влияние фулвестранта на фертильность у человека не изучалось.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Фулвестрант влияет незначительно на способность управлять транспортными средствами и механизмами. Пациентам с симптомами астении необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами или другими механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

В ходе проведенных клинических исследований, пострегистрационных исследований безопасности и по результатам спонтанных сообщений, наиболее серьезными нежелательными реакциями фулвестранта были реакции повышенной чувствительности (отеки, крапивница), тромбоэмболия, печеночная недостаточность. Чаще всего регистрировались такие нежелательные реакции, как снижение числа тромбоцитов, реакции повышенной чувствительности (отеки, крапивница), тошнота, ощущение жара («приливы»), сыпь, боль в суставах и скелетно-мышечная боль (включает артралгию, менее часто скелетно-мышечную боль, боль в спине, миалгию и боли в конечностях), повышение активности «печеночных» ферментов (аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы, астения, реакции в месте введения препарата, включая слабо выраженную транзиторную боль и воспаление (кроме кровотечения в месте введения, гематомы в месте введения, ишиаса, невралгии и периферической нейропатии).

Табличное резюме нежелательных реакций

Частота нежелательных реакций была определена в соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ): очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$ и $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$ и $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$ и $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$); частота неизвестна (не может быть установлена на основании имеющихся данных).

Системно-органный класс	Частота	Нежелательные реакции
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>	<i>Часто</i>	Снижение числа тромбоцитов
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>	<i>Очень часто</i>	Реакции повышенной чувствительности (отеки, крапивница)
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	<i>Часто</i>	Головная боль
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>	<i>Очень часто</i>	Ощущение жара («приливы»)
	<i>Часто</i>	Тромбоэмболия
<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>	<i>Очень часто</i>	Тошнота
	<i>Часто</i>	Рвота, диарея, анорексия
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>	<i>Очень часто</i>	Сыпь
<i>Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани</i>	<i>Очень часто</i>	Боль в суставах и скелетно-мышечная боль (включает артралгию, менее часто скелетно-мышечную боль, боль в спине, миалгию и боли в конечностях)
<i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i>	<i>Часто</i>	Инфекции мочевыводящих путей
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>	<i>Очень часто</i>	Повышение активности «печеночных» ферментов (аланин-аминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы)
	<i>Часто</i>	Повышение концентрации билирубина
	<i>Нечасто</i>	Печеночная недостаточность, гепатит, повышение активности гаммаглутамилтрансферазы

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	<i>Часто</i>	Вагинальные кровотечения
	<i>Нечасто</i>	Вагинальный кандидоз, бели
Общие нарушения и реакции в месте введения	<i>Очень часто</i>	Астения, реакции в месте введения препарата, включая слабо выраженную транзиторную боль и воспаление (кроме кровотечения в месте введения, гематомы в месте введения, ишиаса, невралгии и периферической нейропатии)
	<i>Часто</i>	Периферическая нейропатия, ишиас
	<i>Нечасто</i>	Кровотечение, гематома в месте введения, невралгия

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза-риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Тел.: +7 (495) 698–45–38, +7 (499) 578–02–30

Факс: +7 (495) 698–15–73

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

www.roszdravnadzor.gov.ru

4.9. Передозировка

Симптомы

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

В случае передозировки следует проводить симптоматическую терапию.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

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

Код АТХ: L02BA03

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

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

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

После внутримышечной инъекции фулвестрант медленно всасывается, достигая максимальной концентрации в плазме примерно через 7 дней. При применении фулвестранта в дозе 500 мг равновесное состояние достигается в течение первого месяца терапии (площадь под фармакокинетической кривой «концентрация в плазме крови – время (AUC) – 546 нг день/мл, максимальная концентрация в плазме крови (C_{max}) – 25,1 нг/мл, минимальная концентрация в плазме крови (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.

Биотрансформация

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 P450, который участвует в окислении фулвестранта. Однако, представляется, что *in vivo* преобладают биотрансформации без участия P450.

Элиминация

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.

Почечная недостаточность

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

Печеночная недостаточность

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.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Бензилбензоат

Бензиловый спирт

Этанол (спирт этиловый) 96 %

Касторовое масло

6.2. Несовместимость

В связи с отсутствием исследований совместимости, препарат Фулвестрант-Фармстандарт не должен смешиваться с другими лекарственными препаратами.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в оригинальной упаковке (флакон в пачке) при температуре от 2 °С до 8 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 5 мл во флаконы стеклянные из бесцветного нейтрального стекла I гидролитического класса, укупоренные пробками из бромбутиловой резины с обкаткой колпачками алюминиевыми с пластиковой крышкой типа «flip-off».

На каждый флакон наклеивают этикетку самоклеящуюся.

По 2 флакона в упаковку ячейковую контурную из плёнки ПВХ.

По одной упаковке ячейковой контурной с препаратом вместе с инструкцией по применению (листком-вкладышем) помещают в пачку картонную.

Допускается комплектация:

I) По 5 мл во флаконы стеклянные из бесцветного нейтрального стекла I гидролитического класса, укупоренные пробками из бромбутиловой резины с обкаткой колпачками алюминиевыми с пластиковой крышкой типа «flip-off».

На каждый флакон наклеивают этикетку самоклеящуюся.

По 2 флакона в упаковку ячейковую контурную из плёнки ПВХ.

II) Комплект для внутримышечного введения:

- 2 шприца стерильных одноразовых 5 мл;
- 4 иглы медицинские;
- 2 салфетки спиртовые.

Комплект для внутримышечного введения помещается в упаковку ячейковую контурную из плёнки ПВХ.

Одну упаковку ячейковую контурную с препаратом и одну упаковку ячейковую контурную с комплектом для внутримышечного введения вместе с инструкцией по применению (листком-вкладышем) помещают в пачку картонную.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения препарата и другие манипуляции с препаратом

Инструкции по обращению и использованию

Внимание: не автоклавируйте иглы, входящие в комплект с препаратом! Дотрагиваться до иглы во время ее использования нельзя. Пачка с флаконами может дополнительно комплектоваться шприцами одноразовыми инъекционными с иглой и иглами медицинскими инъекционными. Приобретите отдельно шприцы одноразовые инъекционные с иглой и иглы медицинские инъекционные отдельно, если они не входят в комплект пачки с флаконами препарата Фулвестрант-Фармстандарт.

1. Перед введением препарата тщательно вымойте руки водой с мылом.
2. Возьмите одну контурную ячейковую упаковку с флаконом из картонной пачки, которая должна храниться в холодильнике, и выдержите ее при комнатной температуре в течение нескольких минут для того, чтобы температура препарата сравнялась с температурой окружающего воздуха. В случае появления конденсата на поверхности флакона подождите еще несколько минут до тех пор, пока конденсат не испарится.
3. Перед использованием следует осмотреть раствор во флаконе. При наличии взвешенных частиц, изменении цвета раствора или повреждении флакона препарат не следует применять. Если появилась пена, что бывает, когда флакон встряхивают или сильно покачивают, подождите, пока осядет пена.
4. Фулвестрант-Фармстандарт вводится внутримышечно, поэтому используйте ягодичную мышцу (верхний наружный квадрант).

Важно! Следует соблюдать осторожность при введении препарата Фулвестрант-Фармстандарт в верхний наружный квадрант ягодицы в связи с близким расположением седалищного нерва.

5. Подготовка к инъекции.

Важно! Игла, находящаяся в комплекте со шприцом, используется для введения препарата в организм. Для забора препарата из флакона используйте отдельно лежащую иглу.

Возьмите флакон с препаратом Фулвестрант-Фармстандарт и осторожно поставьте флакон на ровную поверхность (стол). Пинцетом (или другим удобным приспособлением) снимите крышку флакона. Протезинфицируйте верхнюю часть флакона. Возьмите шприц в руку, которой Вы пишете, наденьте отдельно лежащую иглу на шприц. Снимите защитный колпачок с иглы и, не нарушая стерильность, осторожно введите иглу через резиновый колпачок флакона так, чтобы конец иглы (3-4 мм) был виден через стекло флакона. Переверните флакон, чтобы его горлышко было направлено вниз.

6. Медленно оттяните поршень назад и наберите в шприц из флакона раствор. Затем, не нарушая стерильность, удалите флакон с иглы, придерживая иглу у основания (следите, чтобы игла не соскочила со шприца). Перевернув шприц вверх иглой и двигая поршень, удалите пузырьки воздуха осторожным постукиванием по шприцу и надавливанием на поршень.

Замените иглу на шприце и снимите с нее колпачок.

7. Предварительно продезинфицируйте участок кожи, куда будет введен препарат Фулвестрант-Фармстандарт.

8. Медленно введите раствор в ягодичную мышцу в течение 1-2 мин.

9. Удалите шприц с иглой.

10. Использованные шприцы, иглы и флаконы предназначены исключительно для одноразового применения. Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

Открытое акционерное общество "Фармстандарт-Уфимский витаминный завод"
(ОАО "Фармстандарт- УфаВИТА")

Адрес: 450077, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Худайбердина, д. 28

Тел./факс: (347) 272-92-85

Адрес электронной почты: info@pharmstd.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

Открытое акционерное общество "Фармстандарт-Уфимский витаминный завод"

(ОАО "Фармстандарт- УфаВИТА")

Адрес: 450077, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Худайбердина, д. 28

Тел./факс: (347) 272–92–85

Адрес электронной почты: info@pharmstd.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Фулвестрант-Фармстандарт доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://eec.eaeunion.org/>