

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

Фулвестрант, 250 мг, раствор для внутримышечного введения

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: фулвестрант

Каждый предварительно заполненный шприц объемом 5 мл содержит 250 мг фулвестранта.

Каждый мл раствора содержит 50 мг фулвестранта.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата (на 5 мл раствора): этанол (спирт этиловый) 96 % - 500 мг, бензиловый спирт - 500 мг, клещевины обыкновенной семян 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 вязкая жидкость от бесцветной до желтого цвета.

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

Препарат Фулвестрант показан к применению у взрослых для лечения местнораспространенного или метастатического рака 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 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 нарушениями функции почек*

В случаях легкого или средней степени тяжести 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 (см. раздел 4.4).

Пациенты с нарушениями функции печени

Применение фулвестранта у пациентов с легким или средней степени тяжести нарушением

функции печени не требует коррекции дозы. Однако, применение препарата у этой группы пациентов требует осторожности. Безопасность и эффективность препарата у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени не установлены (см. разделы 4.3 и 5.2).

Дети

Безопасность и эффективность препарата Фулвестрант у детей в возрасте от 0 до 18 лет на данный момент не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

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

Дотрагиваться до иглы во время ее использования нельзя.

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

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к фулвестранту или любому из вспомогательных веществ препарата, 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 у пациентов с легким или средней степени тяжести нарушением функции печени. Рекомендуется соблюдать осторожность при применении препарата Фулвестрант у пациентов с тяжелым нарушением функции почек (клиренс креатинина < 30 мл/мин).

Учитывая способ применения препарата, рекомендуется соблюдать осторожность при использовании препарата Фулвестрант 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 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 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 или 8 мл вина на дозу. Препарат может быть вреден пациентам с алкоголизмом, эпилепсией, а также заболеваниями печени.

Данный лекарственный препарат содержит 1000 мг бензилового спирта в разовой дозе препарата (2 инъекции), что эквивалентно 100 мг/мл. Бензиловый спирт может вызывать аллергические реакции.

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

Дети

Препарат Фулвестрант не применяется у детей и подростков до 18 лет, так как безопасность и эффективность не были установлены в этой группе пациентов. Данные отсутствуют.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

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

В исследовании клинического взаимодействия с рифампицином (индуктором CYP 3A4) и кетоконазолом (ингибитором 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.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом

Женщины с репродуктивным потенциалом должны пользоваться эффективными методами контрацепции в ходе терапии препаратом и в течение 2 лет после применения последней дозы препарата.

Беременность

Фулвестрант противопоказан в период беременности (см. раздел 4.3).

Было показано, что фулвестрант проникает через плаценту после однократного внутримышечного введения крысам и кроликам. Исследования на животных показали репродуктивную токсичность, в том числе повышенную частоту аномалий и гибели плода. Если беременность наступает при применении фулвестранта, пациентка должна быть проинформирована о потенциальной опасности для плода и о возможном риске прерывания беременности.

Лактация

Во время лечения грудное вскармливание необходимо прекратить. Фулвестрант выделяется с молоком у кормящих крыс. Неизвестно, действует ли фулвестрант, выделяющийся с грудным молоком на ребенка. Учитывая возможность возникновения у младенцев, находящихся на грудном вскармливании, серьезных нежелательных реакций, вызванных фулвестрантом, применение препарата в период лактации противопоказано (см. раздел 4.3.)

Фертильность

Влияние фулвестранта на фертильность у людей не изучалось.

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

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

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

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 (включая 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 транзитную боль и воспаление (кроме кровотечения в месте введения, гематомы в месте введения, ишиаса, невралгии и периферической нейропатии).

Резюме нежелательных реакций

Наблюдавшиеся нежелательные реакции представлены ниже.

Определение частоты нежелательных реакций: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, 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 повышенной чувствительности (отеки, крапивница).

Нарушения со стороны нервной системы

Часто: головная боль.

Нарушения со стороны сосудов

Очень часто: ощущение жара («приливы»).

Часто: тромбоэмболия.

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 боли 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 боли 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.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации 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

Телефон: +7 (499) 578-02-30, + 7 (800) 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<http://www.roszdravnadzor.gov.ru>

4.9. Передозировка

Получены отдельные сообщения о передозировке фулвестранта у человека.

Симптомы

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. 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 внутримышечного введения фулвестрант медленно всасывается, достигая максимальной концентрации в плазме примерно через 7 дней. При использовании фулвестранта в дозе 500 мг равновесное состояние достигается в течение первого месяца терапии (AUC 546 нг сутки/мл, C_{max} 25,1 нг/мл, 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 внутримышечного введения системная концентрация 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. Связывание 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.

Биотрансформация

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. Изофермент CYP 3A4 является единственным изоферментом из семейства P450, который участвует в окислении фулвестранта.

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

Элиминация

Фулвестрант в основном выводится кишечником, почками 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.

Фармакокинетика у особых групп пациентов

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

Почечная недостаточность

Легкие и средней степени тяжести нарушения функции почек не оказывают клинически значимого влияния на фармакокинетику фулвестранта.

Печеночная недостаточность

При однократном введении фулвестранта пациентам со слабым или средней степени тяжести нарушением функции печени (классы А и В по классификации Чайлда-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 Чайлда-Пью) не проводилось.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Этанол (спирт этиловый) 96 %

Бензиловый спирт

Бензилбензоат

Клещевины обыкновенной семян масло

6.2. Несовместимость

В связи с отсутствием исследований совместимости, данный лекарственный препарат не должен смешиваться с другими лекарственными препаратами.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в защищенном от света месте при температуре от 2 °С до 8 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 5 мл в шприц из боросиликатного стекла I гидролитического класса с системой введения, включающей ограничитель и поршень из полистирола с уплотнительной манжетой из фторполимера, покрытого бромбутил резиной. На каждый шприц наклеивают этикетку самоклеящуюся. По два шприца вместе с двумя запечатанными стерильными иглами в контурную ячейковую упаковку из полиэтиленового терефталата. По одной контурной ячейковой упаковке вместе с листком-вкладышем в картонную пачку.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного 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.

1. Перед введением препарата тщательно вымойте руки водой с мылом.
2. Возьмите одну контурную ячейковую упаковку, 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.
3. Извлеките стеклянный корпус шприца из контурной ячейковой упаковки и убедитесь в отсутствии повреждений.
4. Перед использованием следует осмотреть раствор в шприце. При наличии взвешенных частиц, изменении цвета раствора или повреждении шприца препарат не следует применять.
5. Препарат Фулвестрант вводится внутримышечно, поэтому используйте ягодичную мышцу (верхний наружный квадрант).

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

6. Подготовка к инъекции.

Шприц следует держать вертикально за ребристую часть (С). Второй рукой возьмитесь за крышку (А) и, не вращая, а осторожно наклоняя ее вперед и назад, отсоедините (см. Рисунок 1). Снимите крышку (А) прямо по направлению вверх. Для сохранения стерильности не касайтесь наконечника шприца (В) (см. Рисунок 2).

7. Наденьте иглу на наконечник шприца и закрутите до полной фиксации (см. Рисунок 3). До перемещения шприца из вертикального положения следует убедиться, что игла закреплена на наконечнике шприца. Снимите футляр иглы строго по ее направлению, чтобы не повредить кончик иглы. Удалите лишние пузырьки газа из шприца.

8. Предварительно продезинфицируйте участок кожи, куда будет введен препарат Фулвестрант.

9. Медленно введите 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 4.

10. После извлечения иглы из ягодичной мышцы незамедлительно активизируйте 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 5). Прозвучит щелчок. При активации защитного механизма возможны минимальные брызги жидкости, которая может оставаться на игле после инъекции. Визуально убедитесь, 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.

Важно! Для максимальной безопасности пользуйтесь одной рукой и выполняйте манипуляции на отдалении от себя и окружающих.

11. Использованные шприцы и иглы предназначены исключительно для одноразового применения.

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в соответствии с установленными национальным законодательством требованиями.

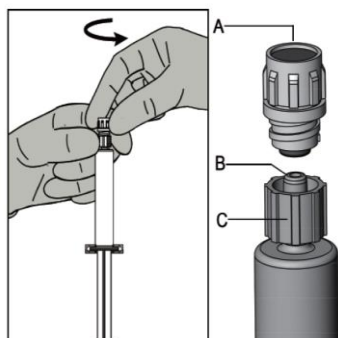


Рис.1.

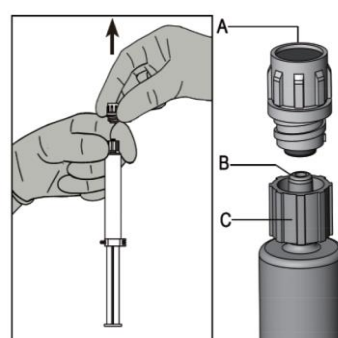


Рис.2.

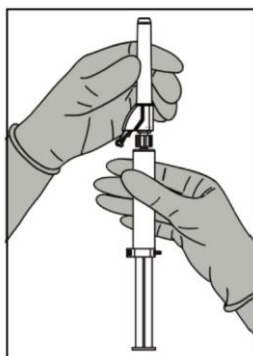


Рис.3.

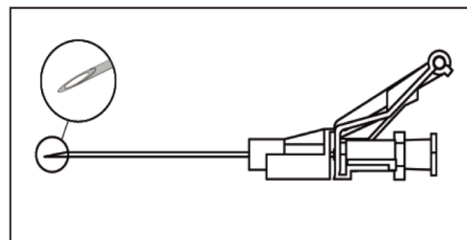


Рис.4.

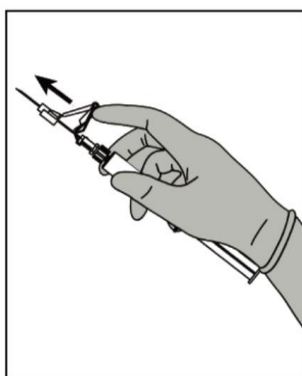


Рис.5.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

Общество с ограниченной ответственностью «Санлайт-Русфарм» (ООО «СРФ»)

Юридический адрес: 143430, Московская обл., Красногорск г., Нахабино рп., Белобородова ул., дом 8, помещение XVII.

Телефон: +7 (499) 130-45-99

Адрес электронной почты: info@sunlight-ruspharm.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация.

Общество с ограниченной ответственностью «Санлайт-Русфарм» (ООО «СРФ»)

Юридический адрес: 143430, Московская обл., Красногорск г., Нахабино рп., Белобородова ул., дом 8, помещение XVII.

Телефон: +7 (499) 130-45-99

Адрес электронной почты: info@sunlight-ruspharm.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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