

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

Фулвестрант, 250 мг, раствор для внутримышечного введения.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: фулвестрант.

Каждый преднаполненный 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: этанол, бензиловый спирт, касторовое масло (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведён в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для внутримышечного введения.

Прозрачный, от бесцветного до жёлтого цвета вязкий раствор.

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

Фулвестрант показан для применения у взрослых.

Местно-распространённый 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**Режим дозирования**

Взрослые пациенты женского пола (включая пожилую 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 Фулвестрант).

Особые группы пациентов***Пациенты с нарушением функции почек***

В случаях лёгкого или средней степени тяжести нарушения функции почек (клиренс креатинина ≥ 30 мл/мин) коррекции дозы не требуется.

Безопасность и эффективность препарата у пациентов с тяжёлыми нарушениями функции почек (клиренс креатинина < 30 мл/мин) не установлены.

Пациенты с нарушением функции печени

Применение препарата Фулвестрант у пациентов с лёгким или средней степени тяжести нарушением функции печени не требует коррекции дозы. Однако применение препарата Фулвестрант у этой группы пациентов требует осторожности.

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

Дети

Безопасность и эффективность препарата Фулвестрант 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 в верхний

наружный квадрат 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;
- Тяжёлые 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 лёгким или средней степени тяжести нарушением функции печени.

Рекомендуется соблюдать осторожность при применении препарата Фулвестрант у пациентов с тяжёлым нарушением функции почек (клиренс креатинина < 30 мл/мин).

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

Тромбоэмболии у женщин с распространённым 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.

Искажением 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 1000 мг в разовой дозе препарата (2 инъекции), что равно 20 мл пива или 8 мл вина на дозу. Препарат Фулвестрант 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 100 мг/мл, который может вызывать аллергические реакции.

Данный лекарственный препарат содержит касторовое масло, которое может вызывать тяжёлые 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 и в течение двух лет после применения последней дозы препарата.

Беременность

Препарат Фулвестрант 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, пациентку необходимо проинформировать о потенциальной опасности для плода и риске потери беременности.

Лактация

Грудное вскармливание при применении препарата Фулвестрант 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 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

Препарат Фулвестрант незначительно влияет 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

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 (отёки, крапивница), тромбоэмболия, печёночная недостаточность. Чаще всего регистрировались такие нежелательные реакции, как снижение числа тромбоцитов, реакции повышенной чувствительности (отёки, 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 «печёночных» 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* ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), *нечасто* ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$).

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 (отёки, 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 печени и желчевыводящих путей</i>	<i>Очень часто</i>	Повышение активности «печёночных» ферментов (аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы)
	<i>Часто</i>	Повышение концентрации билирубина
	<i>Нечасто</i>	Печеночная недостаточность, гепатит, повышение активности гаммаглутамилтрансферазы
<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 репродуктивной системы и молочных желез</i>	<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 (800) 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

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

4.9. Передозировка

Симптомы

Получены отдельные сообщения о передозировке фулвестрантом 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 введённой 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 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 печёночной 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 средней степени тяжести нарушения функции почек не оказывают клинически значимого влияния на фармакокинетику фулвестранта.

Печёночная недостаточность

При однократном введении фулвестранта пациентам с легким или средней степени тяжести 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 тяжёлыми нарушениями функции печени (класс С по классификации Чайлд-Пью) не проводилось.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

- Бензиловый спирт;
- Бензилбензоат;

- Этанол (96%);
- Касторовое масло.

6.2. Несовместимость

В связи с отсутствием исследований совместимости, данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами.

6.3. Срок годности

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре от 2 до 8 °С, в оригинальной упаковке (преднаполненный шприц в картонной коробке), для защиты от света.

6.5. Форма выпуска и упаковка

По 5,0 мл в преднаполненном одноразовом шприце вместимостью 5 мл из прозрачного бесцветного стекла гидролитического класса I, снабжённым полипропиленовым или полистироловым поршнем и полипропиленовым задним упором, плунжерными пробкой из бромбутилового эластомера и наконечником из бромбутилового эластомера, закрытым пластиковым колпачком. На каждый шприц наклеивают этикетку.

Один шприц вместе с запечатанной безопасной одноразовой стерильной иглой или два шприца вместе с двумя запечатанными безопасными стерильными иглами для одноразового использования помещают в картонный лоток.

Один картонный лоток вместе с листком-вкладышем помещают в картонную коробку с контролем первого вскрытия.

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

Инструкция по обращению и использованию

Препарат Фулвестрант вводится внутримышечно. Медленно (в течение 1-2 мин) содержимое 2-х шприцев последовательно вводится в правую и левую ягодичные области. Важно! Следует соблюдать осторожность при введении препарата Фулвестрант в верхний наружный квадрат ягодичцы, в связи с близким расположением седалищного нерва.

Важно! Запрещается обрабатывать или стерилизовать в автоклаве безопасную иглу (иглу с защитным устройством для подкожных инъекции) перед использованием. Не прикасайтесь к игле во время использования и утилизации.

Извлеките стеклянный корпус шприца из контурной ячейковой упаковки и убедитесь в отсутствии повреждений.

Разорвите внешнюю упаковку безопасной иглы. Снимите футляр иглы строго по её направлению, чтобы не повредить кончик иглы.

Визуально оцените состояние раствора для парентерального введения на предмет отсутствия частиц и изменения цвета перед его использованием.

Сломайте перемычку белой пластиковой крышки наконечника шприца и удалите крышку с прикрепленной резиновой заглушкой наконечника (см. Рисунок 1).

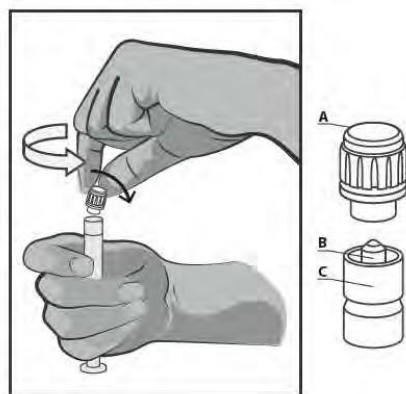


Рисунок 1.

Вращательным движением закрепите иглу на наконечнике шприца (см. Рисунок 2).

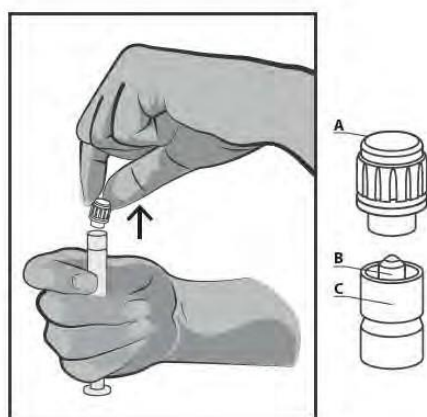


Рисунок 2.

Снимите футляр с иглы строго по её направлению, чтобы не повредить кончик иглы. Удалите лишние пузырьки газа из шприца (мелкие пузырьки могут оставаться). Медленно (1-2 минуты на инъекцию) введите раствор в ягодичные мышцы. Для удобства плоскость «скоса» кончика иглы соответствует расположению рычага на устройстве безопасности (см. Рисунок 3).

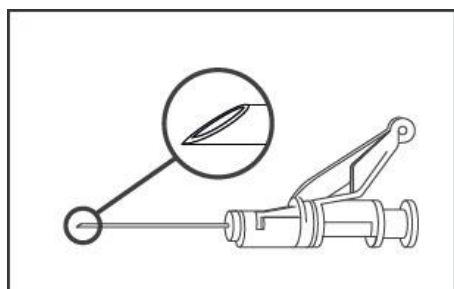


Рисунок 3.

После извлечения иглы из ягодичной мышцы незамедлительно активируйте защитное устройство иглы, надавливая на рычаг с переводом его в крайнее переднее положение до щелчка и пока кончик иглы не будет полностью закрыт (см. Рисунок 4).



Рисунок 4.

При активации защитного механизма возможны минимальные брызги жидкости, которая может оставаться на игле после инъекции.

Визуально убедитесь, что рычаг переведён в крайнее положение и кончик иглы полностью закрыт. Если не удаётся активировать защитное устройство иглы, немедленно поместите иглу в стандартный контейнер для игл.

Для максимальной безопасности следует выполнять все манипуляции одной рукой и на удалении от себя и окружающих.

Предварительно заполненные шприцы предназначены только для одноразового применения. Данный лекарственный препарат может представлять опасность для водной среды. Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

Общество с ограниченной ответственностью «Медикал лизинг-консалтинг» (ООО «МЛК»)
Юридический адрес: 125284, г. Москва, вн.тер.г. муниципальный округ Беговой, Ленинградский проспект, д. 31А, стр. 1, помещение 1/16.

Тел.: +7 (495) 232-01-40

e-mail: info@medcon.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

Общество с ограниченной ответственностью «Медикал лизинг-консалтинг» (ООО «МЛК»)
125284, г. Москва, вн.тер.г. муниципальный округ Беговой, Ленинградский проспект, д. 31А, стр. 1, помещение 1/16.

Тел.: +7 (495) 232-01-40

e-mail: info@medcon.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.09.2024 № 20334
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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