

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

ФАЗОТИКАД, 50 мг/мл, раствор для внутримышечного введения.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: фулвестрант.

Каждый флакон 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 (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для внутримышечного введения.

Прозрачная, от бесцветного до желтого или желтого с коричневатым оттенком цвета, вязкая жидкость.

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

Препарат ФАЗОТИКАД показан к применению у взрослых в возрасте от 18 лет для лечения местно-распространенного 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 препаратом ФАЗОТИКАД 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 легкой или средней степени нарушения функции почек (клиренс креатинина (КК) ≥ 30 мл/мин) коррекции дозы не требуется. Безопасность и эффективность препарата у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек (КК < 30 мл/мин) не установлены (см. раздел 4.4).

Пациенты с нарушениями функции печени

При применении препарата ФАЗОТИКАД у пациентов с нарушением функции печени легкой или средней степени тяжести коррекция дозы не требуется. Однако применение препарата ФАЗОТИКАД у этой группы пациентов требует осторожности. Безопасность и эффективность препарата у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени не установлены (см. разделы 4.3, 4.4 и 5.2).

Дети

Безопасность и эффективность фулвестранта у детей в возрасте 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 ФАЗОТИКАД 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 к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- тяжелая печеночная недостаточность (см. разделы 4.4 и 5.2);
- беременность и период грудного вскармливания (см. раздел 4.6).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Рекомендуется соблюдать осторожность при применении препарата ФАЗОТИКАД пациентам с нарушениями функции печени легкой или средней степени тяжести (см. разделы 4.2, 4.3 и 5.2).

Рекомендуется соблюдать осторожность при использовании препарата ФАЗОТИКАД у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек (КК < 30 мл/мин).

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

При применении препарата ФАЗОТИКАД сообщалось о нежелательных явлениях, связанных с местом инъекции, включая ишиас, невралгию, нейропатическую боль и периферическую нейропатию.

Следует соблюдать осторожность при введении препарата ФАЗОТИКАД 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.

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

Вспомогательные вещества

Этанол

Препарат ФАЗОТИКАД содержит 10 об.% этанола (алкоголя), то есть до 1000 мг в разовой дозе препарата (2 инъекции), что по содержанию спирта эквивалентно 20 мл пива или 8 мл вина. Препарат может быть вреден пациентам с алкоголизмом, эпилепсией и пациентам с заболеваниями печени.

Бензиловый спирт

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

Дети

Препарат ФАЗОТИКАД не рекомендуется использовать у детей в возрасте до 18 лет, поскольку данные по безопасности и эффективности 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

Женщинам с сохраненным репродуктивным потенциалом следует использовать эффективную контрацепцию во время терапии препаратом ФАЗОТИКАД и в течение 2 лет после применения последней дозы препарата.

Беременность

Применение препарата ФАЗОТИКАД в период беременности противопоказано (см. раздел 4.3). Фулвестрант проникает через плаценту после однократного внутримышечного введения у крыс и кроликов.

Исследования на животных продемонстрировали репродуктивную токсичность, включая повышенную частоту эмбриональных нарушений и гибели плода.

В случае наступления беременности во время лечения фулвестрантом пациентка должна быть проинформирована о возможной опасности для плода и о возможном риске прерывания беременности.

Лактация

Грудное вскармливание должно быть прекращено в период терапии препаратом ФАЗОТИКАД. Фулвестрант проникает в молоко лактирующих крыс. Неизвестно, проникает ли фулвестрант в грудное молоко человека. С учетом возможности развития серьезных нежелательных реакций у детей, находящихся на грудном вскармливании, применение препарата ФАЗОТИКАД в период грудного вскармливания противопоказано (см. раздел 4.3).

Фертильность

Влияние фулвестранта на фертильность человека не изучалось.

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

Препарат ФАЗОТИКАД не оказывает или оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Пациентам с симптомами астении необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и работе с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Табличное резюме нежелательных реакций

Ниже представлены нежелательные реакции (НР) в соответствии с классами систем органов медицинского словаря для нормативно-правовой деятельности (MedDRA). Частота возникновения распределялась в соответствии со следующими категориями: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1\,000$, но $< 1/100$); редко ($\geq 1/10\,000$, но $< 1/1\,000$); очень редко ($< 1/10\,000$); частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

В рамках каждой группы частота НР указывается в порядке уменьшения серьезности.

Системно-органный класс	Частота	Нежелательная реакция
<i>Инфекции и инвазии</i>	Часто	Инфекции мочевыводящих путей
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>	Часто	Снижение числа тромбоцитов
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>	Очень часто	Реакции повышенной чувствительности (отеки, крапивница)
	Нечасто	Анафилактическая реакция
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	Часто	Головная боль
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>	Очень часто	Ощущение жара («приливы»)
	Часто	Тромбоэмболия
<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>	Очень часто	Тошнота
	Часто	Рвота, диарея, анорексия
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>	Очень часто	Повышение активности «печеночных» ферментов (аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы)
	Часто	Повышение концентрации билирубина
	Нечасто	Печеночная недостаточность, гепатит, повышение активности гамма-глутамилтрансферазы
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>	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 репродуктивной системы и молочных желез	Часто	Вагинальное кровотечение
	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

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: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт: <https://roszdravnadzor.gov.ru/>

4.9. Передозировка

Получены отдельные сообщения о передозировке фулвестранта у человека. В случае передозировки следует проводить симптоматическую терапию.

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

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 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 колеблется в относительно узких границах – максимальные и минимальные показатели отличаются примерно в 3 раза. После внутримышечной инъекции 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. СYP 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 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 группы пациентов

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

Нарушения функции почек

Нарушения функции почек легкой и средней степени тяжести не оказывают клинически значимого влияния на фармакокинетику фулвестранта.

Нарушения функции печени

При однократном введении фулвестранта пациентам с нарушениями функции печени легкой и средней степени тяжести (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

бензилбензоат

бензиловый спирт

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 (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

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

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 5,0 мл препарата во флаконы из бесцветного нейтрального стекла I гидролитического класса, укупоренные пробками резиновыми, и обжатые колпачками алюминиевыми с пластиковой крышкой типа «flip-off».

На каждый флакон наклеивают самоклеящуюся этикетку.

По 2 флакона помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки ПВХ.

По 1 контурной ячейковой упаковке вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

Допускается наклеивание этикетки контроля первого вскрытия на пачку из картона.

Пачка с флаконами дополнительно может комплектоваться 1 контурной ячейковой упаковкой из пленки ПВХ с 2 шприцами одноразовыми инъекционными с иглой 21G, с 2 иглами медицинскими инъекционными 16G, с 2 спиртовыми салфетками.

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. 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 ФАЗОТИКАД.

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. ФАЗОТИКАД вводится внутримышечно, поэтому используйте ягодичную мышцу (верхний наружный квадрант).

Важно! Следует соблюдать осторожность при введении препарата ФАЗОТИКАД 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 ФАЗОТИКАД 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 ФАЗОТИКАД.

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

9. Удалите шприц с иглой.

Использованные шприцы/флаконы выбрасывайте только в специально отведенное место, недоступное для детей.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

АО «БИОКАД»

198515, г. Санкт-Петербург, вн.тер.г. поселок Стрельна, ул. Связи, д. 38, стр. 1, помещ. 89

Телефон: +7 (812) 380 49 33

Факс: +7 (812) 380 49 34

Адрес электронной почты: biocad@biocad.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

АО «БИОКАД»

198515, г. Санкт-Петербург, вн.тер.г. поселок Стрельна, ул. Связи, д. 38, стр. 1, помещ. 89

Телефон: +7 (812) 380 49 33

Факс: +7 (812) 380 49 34

Адрес электронной почты: biocad@biocad.ru

Информация о развитии нежелательных реакций может быть направлена по адресу: safety@biocad.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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