

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

Фулведжект, 250 мг/5 мл, раствор для внутримышечного введения.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: фулвестрант.

Каждый 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 (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, маслянистая, вязкая жидкость.

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

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 Фулведжект 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 (КК) $\geq$ 30 мл/мин) коррекции дозы не требуется. Безопасность и эффективность фулвестранта у пациентов с тяжелым нарушением функции почек (КК $<$ 30 мл/мин) не установлены (см. раздел 4.4).

Пациенты с нарушением функции печени

Применение препарата Фулведжект у пациентов с легким или умеренным нарушением функции печени не требует коррекции дозы. Однако, применение препарата Фулведжект у этой группы пациентов требует осторожности. Безопасность и эффективность фулвестранта у пациентов с тяжелым нарушением функции печени не установлены (см. разделы 4.3 и 5.2).

Дети

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

Способ применения

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

Следует соблюдать осторожность при введении препарата Фулведжект 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.

Беременность и период грудного вскармливания (см. раздел 4.6).

Тяжелая печеночная недостаточность (см. раздел 5.2).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Рекомендуется соблюдать осторожность при применении препарата Фулведжект у пациентов с легким или умеренным нарушением функции печени. Рекомендуется соблюдать осторожность при применении препарата Фулведжект у пациентов с тяжелым нарушением функции почек (КК $<$ 30 мл/мин).

Учитывая способ применения препарата, рекомендуется соблюдать осторожность при применении препарата Фулведжект 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 Фулведжект 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 Фулведжект 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

Этанол

Данный лекарственный препарат содержит 10 об. % этанола (алкоголя) в качестве вспомогательного вещества, то есть до 1000 мг в разовой дозе препарата (2 инъекции), что равно 20 мл пива или 8 мл вина на дозу. Это может быть вредно для лиц с алкоголизмом, и это необходимо учитывать в таких группах высокого риска, как пациенты с заболеваниями печени и эпилепсией.

Бензиловый спирт

Данный лекарственный препарат содержит 1000 мг бензилового спирта в разовой дозе препарата (2 инъекции) в качестве вспомогательного вещества, что может вызывать аллергические реакции.

Дети

Препарат Фулвуджект не рекомендуется для применения 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 (субстрат CYP 3A4), фулвестрант не подавляет активность CYP 3A4. Данные, полученные в условиях *in vitro* свидетельствуют, что фулвестрант не влияет на активность изоферментов 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 Фулвуджект и в течение двух лет после применения последней дозы препарата.

Беременность

Препарат Фулведжект противопоказан в период беременности (см. раздел 4.3). Было показано, что фулвестрант проникает через плаценту после однократного внутримышечного введения дозы крысам и кроликам. Исследования на животных показали токсическое воздействие на репродуктивную функцию, включая повышение частоты пороков развития и гибели плода. Если в период лечения препаратом Фулведжект наступила беременность, пациентку следует проинформировать о потенциальном вреде для плода и потенциальном риске прерывания беременности.

Лактация

В период лечения препаратом Фулведжект грудное вскармливание следует прекратить. Фулвестрант выделяется в молоко кормящих крыс. Неизвестно, выделяется ли фулвестрант в грудное молоко женщин. Учитывая возможность возникновения у младенцев, находящихся на грудном вскармливании, серьезных нежелательных реакций, вызванных фулвестрантом, применение препарата 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 оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Пациентам с симптомами астении необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами или другими механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции представлены в соответствии с поражением органов и систем органов в последовательности медицинского словаря для нормативно правовой деятельности (MedDRA). Частота возникновения распределялась в соответствии со следующими категориями: очень часто ($\geq 1/10$), часто (от $\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто (от $\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко (от $\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Системно-органный класс	Частота	Нежелательные реакции
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	часто	снижение числа тромбоцитов
Нарушения со стороны иммунной системы	очень часто	реакции гиперчувствительности (отек, крапивница)
Нарушения со стороны нервной системы	часто	головная боль
	очень часто	ощущение жара («приливы»)

Нарушения со стороны сосудов	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 боль 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 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

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

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:
<https://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

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 (C_{max}) в плазме крови примерно через 7 дней. При применении фулвестранта в дозе 500 мг равновесное состояние достигается в течение первого месяца терапии (площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) – 546 нг·день/мл, C_{max} – 25,1 нг/мл, минимальная концентрация (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 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. СУР 3А4 является единственным изоферментом из семейства цитохрома Р450, который участвует в окислении фулвестранта. Однако представляется, что *in vivo* преобладают биотрансформации без участия Р450.

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.

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

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

Нарушения функции печени

При однократном введении фулвестранта пациентам с легким или умеренным нарушением функции печени (классы А и В по классификации Чайлд-Пью) отмечалось повышение АUC 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

Этанол 96 %

Бензиловый спирт

Бензилбензоат

Касторовое масло.

6.2. Несовместимость

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

6.3. Срок годности (срок хранения)

4 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 5,0 мл препарата в преднаполненных шприцах вместимостью 5 мл из прозрачного бесцветного стекла гидролитического класса I и оснащенный поршнем из бромбутиловой резины, штоком поршня из полипропилена и фланцем из полипропилена для управления. На каждый шприц наклеивают этикетку.

По 1 шприцу помещают в контурную ячейковую упаковку с покрытием из ПЭТ/ПЭ пленки. По 1 или 2 контурных ячейковых упаковки с равным количеством одноразовых игл вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

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

Инструкция по обращению и использованию

Препарат применяют в соответствии с местными рекомендациями по применению инъекционных препаратов для внутримышечного введения в больших объемах.

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

Внимание: нельзя дотрагиваться до иглы во время ее использования.

- Извлечь стеклянный шприц из контурной ячейковой упаковки и убедиться в отсутствии повреждений.
- Разорвать внешнюю упаковку безопасной иглы.
- Перед использованием визуально оценить состояние раствора на предмет отсутствия частиц и изменения цвета.
- Держать шприц вертикально. Второй рукой взять крышку и осторожно вращая снять крышку. Для сохранения стерильности не касаться наконечника шприца (см. Рисунок 1).

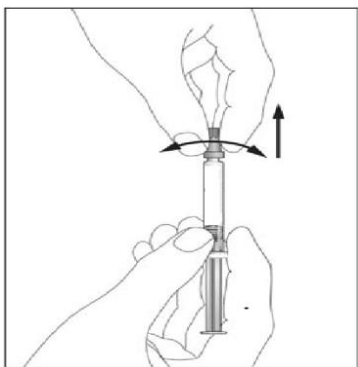


Рисунок 1

- Надеть иглу на наконечник шприца и закрутить до полной фиксации (см. Рисунок 2).

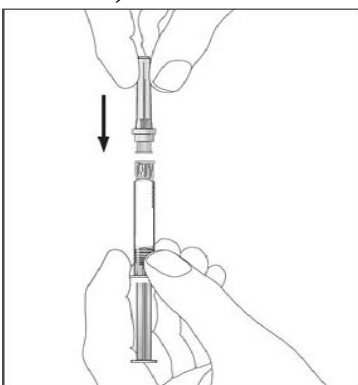


Рисунок 2

- Не меняя вертикального положения шприца, убедиться, что игла надежно закреплена на его наконечнике.
- Переместить преднаполненный шприц к месту введения.
- Снять футляр иглы осторожно, по её направлению, чтобы не повредить кончик иглы.

Удалить лишние пузырьки воздуха из шприца. Медленно ввести раствор в ягодичную мышцу (в течение 1–2 минут/шприц).

Утилизация

Преднаполненный шприц предназначен только для однократного применения.

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Румыния

К.О. Ромфарм Компани С.Р.Л.

Адрес: ул. Ероилор № 1А, г. Отопень, 075100, уезд Ильфов

Телефон: + 4021 3504640

Факс: + 4021 3504641

Адрес электронной почты: office@rompharm.ro.

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Ромфарма»

Адрес: 121596, г. Москва, вн. тер. г. Муниципальный округ Можайский, ул. Горбунова, д. 2, стр. 3, помещ. 23/6

Телефон/факс: (495) 787-78-44

Адрес электронной почты: info@rompharm.ru.

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЕ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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