

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

Фулвестрант, 250 мг, раствор для внутримышечного введения.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: фулвестрант.

Каждый флакон с 5 мл раствора содержит 250 мг фулвестранта.

Каждый мл раствора содержит 50 мг фулвестранта.

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: этанол, бензиловый спирт, клещевины обыкновенной семян масло жирное (касторовое масло) (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для внутримышечного введения.

Прозрачная вязкая жидкость от бесцветного или светло-желтого до коричневатого-желтого цвета.

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

Фулвестрант показан к применению 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 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 почечной недостаточностью

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 печеночной недостаточностью

Применение препарата Фулвестрант у пациентов с легким или умеренным нарушением функции печени не требует коррекции дозы. Однако применение препарата Фулвестрант 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 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 флаконов последовательно вводится в правую и левую ягодичные области.

Следует соблюдать осторожность при введении препарата Фулвестрант 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. разделы 4.4 и 5.2).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Рекомендуется соблюдать осторожность при применении препарата Фулвестрант пациентами с легким или умеренным нарушением функции печени. Рекомендуется соблюдать осторожность при использовании 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 препарата Фулвестрант 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.

Фулвестрант не должен смешиваться с другими лекарственными препаратами.

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

Вспомогательные вещества

Бензиловый спирт

Данный лекарственный препарат содержит 1000 мг бензинового спирта в разовой дозе препарата (2 инъекции), что эквивалентно 100 мг/мл. Бензиловый спирт может вызывать аллергические реакции. В больших количествах следует применять с осторожностью и только при необходимости, особенно у пациентов с нарушением функции печени или почек – в связи с риском кумуляции и токсичности (метаболический ацидоз).

Этанол (спирт этиловый)

Данный лекарственный препарат содержит 1000 мг спирта этилового (этанола) на дозу (2 инъекции), что эквивалентно 15 мг/кг (10 об. %). Количество на дозу (2 инъекции) данного лекарственного препарата эквивалентно 24 мл пива или 10 мл вина.

Спирт в данном лекарственном препарате может нарушать действие других лекарственных препаратов. Если Вы принимаете другие лекарственные препараты, посоветуйтесь с лечащим врачом или работником аптеки.

Если у Вас алкогольная зависимость, посоветуйтесь с лечащим врачом или работником аптеки, прежде чем принять данный лекарственный препарат.

Клецевины обыкновенной семян масло жирное (касторовое масло)

Препарат содержит касторовое масло, которое может вызывать тяжелые аллергические реакции.

Дети

Препарат Фулвестрант не рекомендуется для применения у детей и подростков, 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 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 (индуктором изофермента CYP 3A4) и кетоконазолом (ингибитором 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 сохраненным репродуктивным 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 во время 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 Фулвестрант наступила беременность, пациентку следует проинформировать о потенциальном вреде для плода и потенциальном риске прерывания беременности.

Лактация

В период лечения препаратом Фулвестрант 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 препарата Фулвестрант на фертильность человека не изучалось.

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

Влияние препарата Фулвестрант на способность управлять автомобилем и другими механизмами незначительно. Пациентам с симптомами астении необходимо соблюдать осторожность при управлении автомобилем 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 ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$).

<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>	Снижение числа тромбоцитов	Часто
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>	Реакции повышенной чувствительности (отеки, крапивница)	Очень часто
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	Головная боль	Часто
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>	Ощущение жара («приливы»)	Очень часто
	Тромбоэмболия	Часто
<i>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта</i>	Тошнота	Очень часто
	Рвота, диарея, анорексия	Часто
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>	Повышение активности печеночных ферментов (аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы)	Очень часто
	Повышение концентрации билирубина	Часто
	Печеночная недостаточность, гепатит, повышение активности гамма-глутамилтрансферазы	Нечасто
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>	Сыпь	Очень часто

<i>Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани</i>	Боль в суставах и скелетно-мышечная боль (включает артралгию, менее часто скелетно-мышечную боль, боль в спине, миалгию и боли в конечностях)	Очень часто
<i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i>	Инфекции мочевыводящих путей	Часто
<i>Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез</i>	Вагинальные кровотечения	Часто
	Вагинальный кандидоз, бели	Нечасто
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>	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)	Очень часто
	Периферическая нейропатия, ишиас	Часто
	Кровотечение, гематома в месте введения, невралгия	Нечасто

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

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

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 использовании препарата Фулвестрант в дозе 500 мг равновесное состояние достигается в течение первого месяца терапии (площадь под кривой «концентрация-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 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 – 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, сульфен, 3-сульфат, 3- и 17-глюкуронид). Идентифицированные метаболиты менее активны или равны по активности фулвестранту. CYP 3A4 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 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.

Почечная недостаточность

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

Печеночная недостаточность

При однократном введении фулвестранта пациентам со слабым 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 (этиловый спирт) в пересчете на 100 % вещество

Клещевины обыкновенной семян масло жирное (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)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в холодильнике (2 – 8 °С) в оригинальной упаковке (флакон в пачке) для защиты от света.

6.5. Характер и содержание упаковки

По 5 мл во флаконы из бесцветного стекла 1-го гидролитического класса вместимостью 10 мл. Флаконы герметично укупоривают пробками резиновыми на основе бутылкаучука или бромбутилкаучука и закатывают алюминиевыми колпачками или комбинированными колпачками из алюминия и пластмассы.

На каждый флакон наклеивают этикетку из бумаги или самоклеящуюся.

По 1 флакону вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

По 5 флаконов помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной.

По 1 или 2 контурных ячейковых упаковки вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

Не все размеры упаковок могут быть доступны для реализации.

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

Раствор Фулвестрант для внутримышечных инъекций предназначен для однократного применения.

Инструкции по обращению и использованию

Внимание! Приобретите шприцы одноразовые инъекционные с иглой и иглы медицинские инъекционные отдельно.

Дотрагиваться до иглы во время ее использования нельзя.

1. Перед введением препарата тщательно вымойте руки с мылом.
2. Возьмите один флакон из картонной пачки, которая должна храниться в холодильнике, и выдержите его 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. 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.

5. Подготовка к инъекции.

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

Возьмите флакон с препаратом Фулвестрант и осторожно поставьте флакон на ровную поверхность (стол). Пинцетом (или любым удобным приспособлением) снимите крышку флакона. Продезинфицируйте верхнюю часть флакона. Возьмите шприц в руку, которой Вы пишете, наденьте отдельную 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.

8. Медленно введите раствор в ягодичную мышцу в течение 1 – 2 минут.

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 соответствии с установленными национальным законодательством требованиями.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «АльТро»

107078, г. Москва, ул. Новорязанская, д. 18, стр. 21, этаж 1, пом. 14А.

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «АльТро»

107078, г. Москва, ул. Новорязанская, д. 18, стр. 21, этаж 1, пом. 14А.

Телефон: +7 (909) 906–28–04

Электронная почта: r.farmakonadzor@yandex.ru

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата Фулвестрант доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации)
https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC.