

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

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

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: фулвестрант.

Каждый предварительно наполненный шприц содержит 250 мг фулвестранта в 5 мл раствора.

Каждый мл раствора содержит 50 мг фулвестранта.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата (на 5 мл раствора): этанол (95%) – 500 мг, бензиловый спирт – 500 мг (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, вязкая жидкость.

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

Препарат Фулвесан 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 препаратом Фулвесан 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 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 нарушением функции печени

Применение препарата Фулвесан у пациентов с легкой или средней степени нарушением функции печени не требует коррекции дозы. Однако применение препарата Фулвесан 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, 5.2).

Дети

Безопасность и эффективность препарата Фулвесан 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 Фулвесан 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);
- тяжелые нарушения функции печени;
- детский возраст до 18 лет.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Рекомендуется соблюдать осторожность при применении препарата Фулвесан пациентами с легким или средней степенью нарушением функции печени.

Рекомендуется соблюдать осторожность при использовании препарата Фулвесан у пациентов с тяжелым нарушением функции почек (КК < 30 мл/мин).

Учитывая способ применения препарата, рекомендуется соблюдать осторожность при использовании препарата Фулвесан 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 Фулвесан 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 Фулвесан 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.

Влияние на результаты анализа с использованием антител к эстрадиолу

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

Вспомогательные вещества

Этиловый спирт

Препарат 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, а также пациентам с заболеваниями печени.

Бензиловый спирт

Препарат содержит 1000 мг бензилового спирта в разовой дозе препарата (2 инъекции), что эквивалентно 100 мг / мл.

Бензиловый спирт может вызывать аллергические реакции.

Дети

Препарат Фулвесан 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, полученные в условиях *in vitro*, свидетельствуют, что фулвестрант не влияет на активность изоферментов CYP 1A2, 2C9, 2C19 и 2D6.

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 детородным потенциалом

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

Беременность

Применение препарата Фулвесан в период беременности противопоказано (см. раздел 4.3). Фулвестрант проникает через плаценту после однократных внутримышечных инъекций у крыс и кроликов. В исследованиях на животных обнаружена репродуктивная токсичность, включая повышенную частоту эмбриональных нарушений и гибели плода (см. раздел 5.3). В случае наступления беременности во время применения препарата Фулвесан пациентка должна быть проинформирована о возможной опасности для плода и о возможном риске прерывания беременности.

Лактация

В период терапии препаратом Фулвесан грудное вскармливание следует прекратить. Фулвестрант проникает в грудное молоко лактирующих крыс. Неизвестно проникает ли фулвестрант в грудное молоко человека. С учетом возможности развития серьезных побочных реакций, вызванных применением фулвестранта у детей, находящихся на грудном вскармливании, применение препарата Фулвесан 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

Влияние препарата Фулвесан 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

Резюме профиля безопасности

При применении фулвестранта возникали следующие серьезные нежелательные реакции: анафилактические реакции, включая отек лица, губ, языка и/или горла, тромбоэмболия, гепатит, нарушение функции печени (печеночная недостаточность).

Табличное резюме нежелательных реакций

Побочные эффекты 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 ($\geq 1/1\,000$, но $< 1/100$).

Нежелательные явления распределены согласно частоте выявления			
Класс систем органов	Очень часто	Часто	Нечасто
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>		Снижение числа тромбоцитов	
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>	Реакции повышенной чувствительности (отеки, крапивница)		Анафилактическая реакция
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>		Головная боль	
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>	Ощущение жара («приливы»)	Тромбоэмболия	
<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>	Тошнота	Рвота, диарея, анорексия	
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>	Повышение активности «печёночных» ферментов (аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы)	Повышение концентрации билирубина	Печеночная недостаточность, гепатит, повышение активности гамма-глутамилтрансферазы

Нежелательные явления распределены согласно частоте выявления			
Класс систем органов	Очень часто	Часто	Нечасто
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>	Сыпь		
<i>Со стороны мышечной, скелетной 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)		
<i>Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез</i>		Инфекции мочевыводящих путей, вагинальные кровотечения	Вагинальный кандидоз, бели
<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)	Периферическая нейропатия, ишиас	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.

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

В случае передозировки следует проводить симптоматическую терапию.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевое средство, антиэстроген

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 крови ($C_{\max}$) примерно через 7 дней. При использовании фулвестранта в дозе 500 мг равновесное состояние достигается в течение первого месяца терапии (площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) 546 нг·сутки/мл, $C_{\max}$ 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 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 CYP3A4 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, в основном в виде метаболитов. 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 средней степени тяжести нарушения функции почек не оказывают клинически значимого влияния на фармакокинетику фулвестранта.

Нарушения функции печени

При однократном введении фулвестранта пациентам с легким 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 (95%)

бензиловый спирт

бензилбензоат

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)

4 года.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

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

Хранить в недоступном для детей месте.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

1. По 5 мл препарата помещают в шприц из бесцветного прозрачного стекла 1 гидролитического класса I типа, оснащенный штоком пластиковым и плунжером резиновым, без иглы, с Luer Lock адаптером и колпачком. На каждый шприц надевают упор для пальцев и наклеивают этикетку из бумаги этикеточной или писчей, или из полимерных материалов, самоклеящуюся.

2. По 5 мл препарата помещают во флакон из бесцветного прозрачного стекла 1 гидролитического класса I типа, флакон герметично укупоривают пробкой резиновой для инъекционных растворов, обкатывают колпачком алюминиевым с предохранительной

крышечкой пластмассовой типа «flip-off». На каждый флакон наклеивают этикетку из бумаги этикеточной или писчей, или из полимерных материалов, самоклеящуюся.

Вторичная упаковка лекарственного препарата

1. По 2 преднаполненных шприца помещают в немаркированную контурную пластиковую подложку из пленки поливинилхлоридной марки ЭП-73. По 1 контурной пластиковой подложке вместе с 2 стерильными иглами для внутримышечного введения и листком-вкладышем помещают в пачку из картона для потребительской тары подгрупп хромовый или хром-эрзац, или другого аналогичного качества. На пачку может наклеиваться самоклеящаяся этикетка с маркировкой из бумаги этикеточной или писчей, или из полимерных материалов. Пачки из картона помещают в групповую упаковку.

2. По 2 флакона с препаратом вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона с перегородкой для потребительской тары подгрупп хромовый или хром-эрзац, или другого аналогичного качества. На пачку может наклеиваться самоклеящаяся этикетка с маркировкой из бумаги этикеточной или писчей, или из полимерных материалов. Пачки из картона помещают в групповую упаковку.

3. По 2 флакона с препаратом вместе с 2 шприцами одноразовыми инъекционными, 2 стерильными иглами для внутримышечного введения и 2 стерильными иглами для набора препарата в шприц помещают в немаркированную контурную пластиковую подложку из пленки поливинилхлоридной марки ЭП-73. По 1 контурной пластиковой подложке вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона для потребительской тары подгрупп хромовый или хром-эрзац, или другого аналогичного качества. На пачку может наклеиваться самоклеящаяся этикетка с маркировкой из бумаги этикеточной или писчей, или из полимерных материалов. Пачки из картона помещают в групповую упаковку.

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

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

Инструкция по обращению и использованию

Важно! 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 шприцы/флаконы из картонной пачки, которая должна храниться в холодильнике, и выдержите их при комнатной температуре в течение нескольких минут для того, чтобы температура препарата сравнялась с температурой

окружающего воздуха. В случае появления конденсата на поверхности шприцев/флаконов, подождите еще несколько минут до тех пор, пока конденсат не испарится.

3. Перед использованием следует осмотреть раствор в шприцах/флаконах. При наличии взвешенных частиц, изменении цвета раствора или повреждении шприцев/флаконов, препарат не следует применять. Если появилась пена, что бывает, когда флаконы встряхивают или сильно покачивают, подождите, пока она осядет.

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

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

5. Подготовка к инъекции:

В случае упаковки препарата в шприцы:

Возьмите шприц в руку, держите вертикально, второй рукой скрутите с него колпачок и, не касаясь конца шприца, закручивающими движениями наденьте отдельно лежащую иглу, до ее полной фиксации.

В случае упаковки препарата во флаконы:

Пачка с флаконами может дополнительно комплектоваться шприцами одноразовыми инъекционными и иглами медицинскими инъекционными.

Важно! Иглы, находящиеся в комплекте со шприцами, используются для введения препарата в организм. Для забора препарата из флаконов используйте отдельно лежащие иглы.

Приобретите шприцы одноразовые инъекционные с иглой и иглы медицинские инъекционные отдельно, если они не входят в комплект пачки с препаратом Фулвесан. Возьмите флакон с препаратом Фулвесан и осторожно поставьте на ровную поверхность (стол). Пинцетом (или другим удобным приспособлением) снимите крышечку флакона. Протрите 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 резиновую пробку так, чтобы конец иглы (3-4 мм) был виден через стекло флакона. Переверните флакон, чтобы его горлышко было направлено вниз. 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.

6. Снимите футляр с иглы строго по ее направлению, чтобы не повредить кончик иглы. Предварительно продезинфицируйте участок кожи, куда будет введен препарат Фулвесан. Удалите лишние пузырьки воздуха из шприца.

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

7. Медленно введите раствор в ягодичную мышцу в течение 1–2 мин.

8. Удалите шприц с иглой.

9. Повторите вышеописанное (п. 5–8) со вторым шприцем/флаконом.

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

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

АО «Фармасинтез-Норд»

197350, г. Санкт-Петербург, дорога в Каменку, д. 74, лит. А, помещ. 1-Н

Тел.: + 7 (812) 240-45-15

Адрес электронной почты: info-psn@pharmasyntez.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

АО «Фармасинтез-Норд»

197350, г. Санкт-Петербург, ул. Лётчика Акаева, д. 8, к. 3, стр. 1

Тел.: 8-800-100-15-50

Адрес электронной почты: info-psn@pharmasyntez.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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