

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Фулвестрант-Промомед, 250 мг/5 мл, раствор для внутримышечного введения

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: фулвестрант.

Каждый шприц/флакон содержит 250 мг фулвестранта в 5 мл раствора.

Каждый мл раствора содержит 50 мг фулвестранта.

Вспомогательные вещества, наличие которых необходимо учитывать в составе лекарственного препарата, на 1 мл: этанол 96 % (спирт этиловый) – 100 мг, бензиловый спирт – 100 мг (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для внутримышечного введения.

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

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Фулвестрант-Промомед показан к применению у взрослых женщин в постменопаузе для лечения местно-распространенного или метастатического рака молочной железы с положительными рецепторами эстрогенов:

- 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-Промомед 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 $\geq$ 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 нарушением функции печени

Применение препарата Фулвестрант-Промомед у пациентов с легким или умеренным нарушением функции печени не требует коррекции дозы. Однако применение препарата Фулвестрант-Промомед 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-Промомед 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 Фулвестрант-Промомед 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-Промомед у пациентов с легким или умеренным нарушением функции печени. Рекомендуется соблюдать осторожность при использовании препарата Фулвестрант-Промомед у пациентов с тяжелым нарушением функции почек (клиренс креатинина < 30 мл/мин).

Учитывая способ применения препарата, рекомендуется соблюдать осторожность при использовании препарата Фулвестрант-Промомед 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-Промомед пациентам с риском тромбоэмболии.

При применении препарата Фулвестрант-Промомед сообщалось о нежелательных явлениях, связанных с местом инъекции, включая ишиас, невралгию, нейропатическую боль и периферическую нейропатию. Следует соблюдать осторожность при введении препарата Фулвестрант-Промомед 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-Промомед 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.

Этиловый спирт

Препарат Фулвестрант-Промомед содержит 96 % этанол (алкоголь) в количестве до 1 г, что соответствует 24 мл пива или 10 мл вина на разовую дозу препарата 500 мг.

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

Препарат Фулвестрант-Промомед содержит бензиловый спирт в качестве вспомогательного вещества, что может вызывать аллергические реакции.

Дети

Препарат Фулвестрант-Промомед 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 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-Промомед и в течение двух лет после применения последней дозы препарата.

Беременность

Препарат Фулвестрант-Промомед 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-Промомед наступила беременность, пациентку следует проинформировать о потенциальном вреде для плода и потенциальном риске прерывания беременности.

Грудное вскармливание

В период лечения препаратом Фулвестрант-Промомед 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-Промомед на фертильность человека не изучалось.

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

Влияние фулвестранта на способность управлять автомобилем и работу с механизмами незначительно. Пациентам с симптомами астении необходимо соблюдать осторожность при управлении автомобилем или другими механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

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 ($\geq 1/1\ 000$, но $< 1/100$).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:

Часто – снижение числа тромбоцитов.

Нарушения со стороны иммунной системы:

Очень часто – реакции повышенной чувствительности (отеки, крапивница).

Нарушения со стороны нервной системы:

Часто – головная боль.

Нарушения со стороны сосудов:

Очень часто – ощущение жара («приливы»).

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 боли 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

Симптомы

Существуют 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

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

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·день/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 экспозиция примерно пропорциональна введенной дозе (в интервале доз от 50 до 500 мг).

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.

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 Р450, который участвует в окислении фулвестранта. Однако представляется, что *in vivo* преобладают биотрансформации без участия Р450.

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

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

Нарушения функции печени

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 96 % (спирт этиловый)

Касторовое масло рафинированное

6.2. Несовместимость

В связи с отсутствием исследований совместимости препарат Фулвестрант-Промомед не должен смешиваться 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 (пачке).

Не замораживать.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 5 мл в шприцы стеклянные из бесцветного стекла, герметично укупоренные резиновыми пробками, обжатые пластиковыми колпачками, с пластиковым поршнем и плунжером из резины, или во флаконы бесцветного стекла 1-го гидролитического класса, герметично укупоренные резиновыми пробками, обжатые колпачками алюминиевыми или комбинированными.

1. По 1, 2, 3, 4, 5 шприцев помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной.

1 контурную ячейковую упаковку (1, 2, 3, 4, 5 шприцев) с равным количеством запечатанных стерильных игл, закрытых пластиковым защитным колпачком, вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона для потребительской тары.

2, 3, 4 контурные ячейковые упаковки (5 шприцев) с равным количеством запечатанных стерильных игл, закрытых пластиковым защитным колпачком, вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона для потребительской тары.

2. По 1, 2, 3, 4, 5, 10 флаконов с препаратом вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона для потребительской тары.

3. По 1, 2, 3, 4, 5 флаконов с препаратом помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной.

1 контурную ячейковую упаковку (1, 2, 3, 4, 5 флаконов) или 2 контурные ячейковые упаковки (5 флаконов) вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона для потребительской тары.

4. Пачка с 1, 2, 3, 4, 5 флаконами дополнительно может комплектоваться 1 контурной ячейковой упаковкой из пленки ПВХ с:

- шприцами одноразовыми инъекционными (1, 2, 3, 4, 5 шт. соответственно);
- иглами медицинскими инъекционными (1, 2, 3, 4, 5 шт. соответственно).

Пачка с 10 флаконами дополнительно может комплектоваться 2 контурными ячейковыми упаковками из пленки ПВХ с:

- шприцами одноразовыми инъекционными (10 шт.);
- иглами медицинскими инъекционными (10 шт.).

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения 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.

1. Перед введением препарата необходимо тщательно вымыть руки водой с мылом.
2. Взять шприцы/флаконы из картонной пачки, которая должна храниться в холодильнике, затем выдержать 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, подождать 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, следует подождать, пока она осядет.
4. Препарат Фулвестрант-Промомед вводится внутримышечно, поэтому следует использовать ягодичную мышцу (верхний наружный квадрант).

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

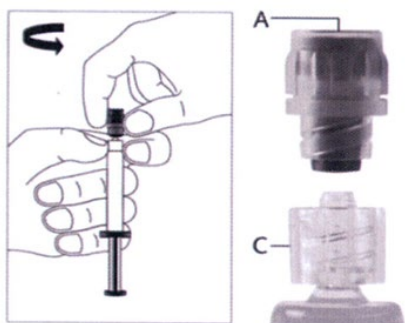
5. Подготовка к инъекции:

В случае упаковки препарата в шприцы:

- Следует извлечь стеклянный корпус шприца из контурной ячейковой упаковки и убедиться в отсутствии повреждений. Разорвать внешнюю упаковку иглы. Визуально оценить состояние раствора для парентерального введения на предмет отсутствия частиц и изменения цвета раствора перед его использованием. Необходимо держать шприц вертикально за ребристую часть (С). Второй рукой следует взяться за крышку

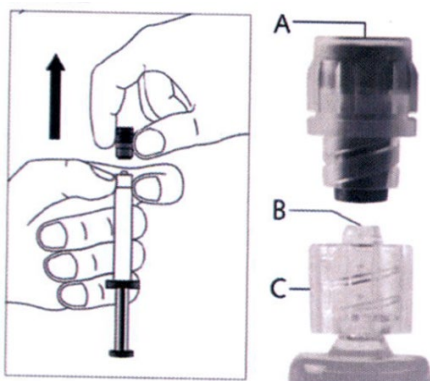
(А) и осторожно поворачивать колпачок против часовой стрелки до тех пор, пока он не отделится (см. Рисунок 1).

Рисунок 1



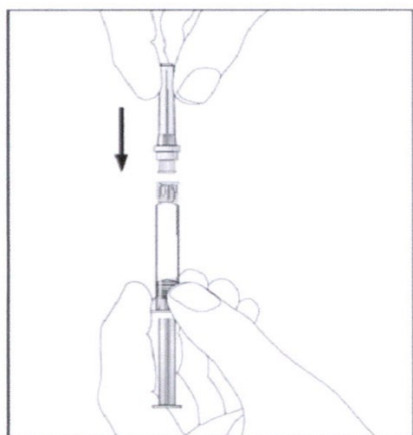
- Снять крышку (А) прямо по направлению вверх. Для сохранения стерильности не касаться наконечника шприца (крепление Люэра) (В) (см. Рисунок 2).

Рисунок 2



- Надеть иглу на наконечник шприца и закрутить до полной фиксации (см. Рисунок 3). До перемещения шприца из вертикального положения необходимо убедиться, что игла закреплена на его наконечнике.

Рисунок 3



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 следует использовать отдельно лежащие иглы.

Следует приобрести шприцы одноразовые инъекционные с иглой и иглы медицинские инъекционные отдельно, если они не входят в комплект пачки с препаратом Фулвестрант-Промомед.

Необходимо взять флакон с препаратом Фулвестрант-Промомед и осторожно поставить на ровную поверхность (стол). Пинцетом (или другим удобным приспособлением) снять крышечку флакона. Продезинфицировать верхнюю часть флакона. Взять шприц в руку, которой Вы пишете, надеть отдельно лежащую иглу на шприц. Снять защитный колпачок с иглы и, не нарушая стерильность, осторожно ввести иглу через резиновую пробку так, чтобы конец иглы (3–4 мм) был виден через стекло флакона.

Далее перевернуть флакон, чтобы его горлышко было направлено вниз. Медленно оттянуть поршень назад и набрать в шприц из флакона раствор. Затем, не нарушая стерильность, удалить флакон с иглы, придерживая иглу у основания (следить, чтобы игла не соскочила со шприца). Перевернув шприц вверх иглой и двигая поршень, удалить пузырьки воздуха осторожным постукиванием по шприцу и надавливанием на поршень. Заменить иглу на шприце.

6. Затем следует снять пластиковый защитный колпачок с иглы строго по ее направлению, чтобы не повредить кончик иглы.

Предварительно продезинфицировать участок кожи, куда будет введен препарат Фулвестрант-Промомед. Удалить лишние пузырьки воздуха из шприца.

Внимание: для максимальной безопасности следует пользоваться одной рукой и выполнять манипуляции на отдалении от себя и окружающих.

7. Медленно ввести раствор в ягодичную мышцу в течение 1–2 минут.

8. Удалить шприц с иглой.

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

Утилизация

Шприцы и иглы 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 «ПРОМОМЕД РУС»

Адрес: 129090, г. Москва, проспект Мира, дом 13, строение 1, офис 13

Телефон: +7 (495) 640-25-28

Электронная почта: reception@promomed.pro

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «ПРОМОМЕД РУС»

Адрес: 129090, г. Москва, проспект Мира, дом 13, строение 1, офис 13

Телефон: +7 (495) 640-25-28

Электронная почта: reception@promomed.pro

Круглосуточный телефон горячей линии фармаконадзора:

8-800-777-86-04 (бесплатно)

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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