

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

Фулвестрант-АМЕДАРТ, 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.

Вспомогательные 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, от бесцветной до желтого или желто-коричневого цвета, вязкая жидкость.

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

Местно-распространенный или метастатический рак молочной железы с положительными рецепторами эстрогенов у взрослых 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-АМЕДАРТ 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 ≥ 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-АМЕДАРТ у пациентов с легким или умеренным нарушением функции печени не требует коррекции дозы. Однако, применение препарата Фулвестрант-АМЕДАРТ 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-АМЕДАРТ у детей в возрасте до 18 лет 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-АМЕДАРТ в верхний наружный квадрант ягодицы в связи с близким расположением седалищного нерва.

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 4.2. и 5.2.).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Рекомендуется соблюдать осторожность при применении препарата Фулвестрант-АМЕДАРТ пациентами с легким или умеренным нарушением функции печени. Рекомендуется соблюдать осторожность при использовании препарата Фулвестрант-АМЕДАРТ у пациентов с тяжелым нарушением функции почек (клиренс креатинина < 30 мл/мин).

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

При применении препарата Фулвестрант-АМЕДАРТ сообщалось о нежелательных реакциях (НР), связанных с местом инъекции, включая ишиас, невралгию, нейропатическую боль и периферическую нейропатию. Следует соблюдать осторожность при введении препарата Фулвестрант-АМЕДАРТ 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-АМЕДАРТ не должен смешиваться с другими лекарственными препаратами.

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

Этиловый спирт

Препарат Фулвестрант-АМЕДАРТ содержит 10 об. % этанола (алкоголя) в качестве вспомогательного вещества, то есть до 500 мг на 1 инъекцию, что эквивалентно 10 мл пива или 4 мл вина. 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-АМЕДАРТ содержит бензиловый спирт в качестве вспомогательного вещества, что может вызывать аллергические реакции.

Клецевины обыкновенной семян масло жирное (касторовое масло)

Препарат Фулвестрант-АМЕДАРТ содержит клецевины обыкновенной семян масло жирное (касторовое масло) в качестве вспомогательного вещества, что может вызывать тяжелые аллергические реакции.

Дети

Препарат Фулвестрант-АМЕДАРТ 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 CYP3A4. Данные *in vitro* свидетельствуют, что фулвестрант не влияет на активность изоферментов CYP1A2, 2C9, 2C19 и 2D6. Возможное подавление активности изоферментов CYP 2A6, 2C8 и 2E1 не оценивалось. В исследовании клинического взаимодействия с рифампицином (индуктором изофермента CYP3A4) и кетоконазолом (ингибитором изофермента CYP3A4) не обнаружено клинически значимых изменений клиренса фулвестранта. Поэтому при назначении фулвестранта в комбинации с индукторами или ингибиторами изофермента CYP3A4 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 Фулвестрант-АМЕДАРТ и в течение двух лет после применения последней дозы препарата.

Беременность

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

Лактация

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

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

Влияние фулвестранта 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 нежелательных реакций

Частота возникновения нежелательных реакций (НР) определялась в соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения: 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 $< 1/1000$); очень редко ($< 10\ 000$); частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

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 – тромбоз эмболия.

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 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 препарата Фулвестрант-АМЕДАРТ 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

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).

Фармакодинамические эффекты

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-АМЕДАРТ 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).

Распределение

Фулвестрант характеризуется экстенсивным и быстрым распределением. Большой кажущийся объем распределения (от 3 до 5 л/кг) при равновесной концентрации предполагает преимущественно экстравазкулярное 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, сульфон, 3-сульфат, 3- и 17-глюкуронид). Идентифицированные метаболиты менее активны или равны по активности фулвестранту. CYP3A4 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

Этанол

Бензиловый спирт

Бензилбензоат

Клещевины обыкновенной семян масло жирное (касторовое масло)

6.2. Несовместимость

В связи с отсутствием исследований совместимости, препарат Фулвестрант-АМЕДАРТ не должен смешиваться с другими лекарственными препаратами.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре от 2 до 8 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 5,0 мл препарата во флакон из бесцветного стекла (Тип I), укупоренный резиновой пробкой с фторполимерным покрытием или без него и обжатый алюминиевым колпачком с пластмассовой предохранительной крышкой или без нее.

По 1 флакону с препаратом вместе с листком-вкладышем, шприцем одноразовым инъекционным с иглой и иглой медицинской стерильной инъекционной помещают в пачку из картона.

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 тщательно вымойте руки водой с мылом.
2. Возьмите 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. Фулвестрант-АМЕДАРТ вводится внутримышечно, поэтому используйте ягодичную мышцу (верхний наружный квадрант).

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

5. Подготовка к инъекции.

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

Возьмите флакон с препаратом Фулвестрант-АМЕДАРТ и осторожно поставьте флакон на ровную поверхность (стол). Пинцетом (или другим удобным приспособлением) снимите алюминиевый колпачок с флакона. Продезинфицируйте верхнюю часть флакона и резиновую пробку. Возьмите шприц в руку, которой Вы пишете, наденьте отдельно лежащую иглу на шприц (если игла не была предварительно надета на шприц). Снимите защитный колпачок с иглы и, не нарушая стерильность, осторожно введите иглу через резиновую пробку 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, извлеките иглу, придерживая ее у основания (следите, чтобы игла не соскочила со шприца). Перевернув шприц вверх иглой, удалите пузырьки воздуха осторожным постукиванием по шприцу и надавливанием на поршень. Наденьте защитный колпачок на иглу и замените иглу на шприце. Снимите защитный колпачок с новой иглы.

7. Предварительно продезинфицируйте участок кожи, куда будет введен препарат Фулвестрант-АМЕДАРТ.

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

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 «АМЕДАРТ»

109316, г. Москва, Волгоградский проспект, д. 42, к. 24, этаж 2, ком. 11.1

Тел./факс: + 7 (495)741-46-65

Адрес электронной почты: info@amedart.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «АМЕДАРТ»

109316, г. Москва, Волгоградский проспект, дом 42, корпус 24, этаж 2, комната 11.1

тел./факс: (495)741-46-65

Адрес электронной почты: info@amedart.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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