

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

ДЕФАСТЕРА, 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.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата (на 5 мл раствора): этанол (96 %) – 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 бесцветного до желтого 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 фулвестрантом 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 нарушениями 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 (см. раздел 4.4).

Пациенты с нарушениями функции печени

Применение препарата ДЕФАСТЕРА у пациентов с легким или умеренным нарушением функции печени не требует коррекции дозы. Однако применение препарата ДЕФАСТЕРА у этой группы пациентов требует осторожности. Безопасность и эффективность фулвестранта у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени не установлены (см. разделы 4.3, 4.4 и 5.2).

Дети

Безопасность и эффективность фулвестранта у детей или подростков в возрасте до 18 лет 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 ягодичную области.

Следует соблюдать осторожность при введении препарата ДЕФАСТЕРА 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;
- тяжелая печеночная недостаточность (см. раздел 4.4 и 5.2);
- беременность и период грудного вскармливания (см. раздел 4.6).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Рекомендуется соблюдать осторожность при применении препарата ДЕФАСТЕРА пациентами с легким или умеренным нарушением функции печени (см. раздел 4.2, 4.3 и 5.2).

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

Учитывая способ применения препарата (внутримышечно), рекомендуется соблюдать осторожность при использовании препарата ДЕФАСТЕРА 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 пациентам с риском тромбоэмболии.

После введения препарата ДЕФАСТЕРА могут развиваться нежелательные реакции в месте инъекции, в том числе, ишиалгия, невралгия, нейропатическая боль и периферическая нейропатия.

Следует соблюдать осторожность при введении препарата ДЕФАСТЕРА 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 развития остеопороза.

Из-за структурного сходства фулвестранта и эстрадиола терапия фулвестрантом может приводить к ложному завышению концентрации эстрадиола при проведении анализа с использованием антител.

Вспомогательные вещества

Этанол

Препарат ДЕФАСТЕРА 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 ДЕФАСТЕРА содержит в качестве вспомогательного вещества бензиловый спирт, который может вызвать аллергические реакции.

Дети

Препарат ДЕФАСТЕРА не рекомендуется использовать у детей и подростков, поскольку данные по безопасности и эффективности у детей и подростков не установлены (см. раздел 5.1).

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 детородным потенциалом

Пациентки с сохраненным детородным потенциалом должны использовать эффективные методы контрацепции, во время лечения и в течение 2 лет после последней инъекции.

Беременность

Фулвестрант противопоказан во время беременности (см. раздел 4.3). Фулвестрант проникает через плаценту после однократного внутримышечного введения у крыс и кроликов.

Исследования на животных продемонстрировали репродуктивную токсичность, включая рост частоты аномалий развития плода и летальных исходов. Если беременность возникает во время лечения фулвестрантом, пациентке необходимо сообщить о потенциальной опасности для плода и потенциальном риске прерывания беременности.

Лактация

Кормление грудью должно быть прекращено во время лечения препаратом ДЕФАСТЕРА. Фулвестрант экскретируется в молоко кормящих крыс. Неизвестно, экскретируется ли фулвестрант в грудное молоко у человека. С учетом потенциала возникновения серьезных побочных реакций у детей, применение фулвестранта в период кормления грудью не рекомендуется.

Фертильность

Влияние фулвестранта на фертильность человека не изучалось.

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

Препарат ДЕФАСТЕРА оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Пациентам с симптомами астении необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и работе с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Ниже представлены нежелательные реакции (НР) в соответствии с частотой их возникновения. Для оценки частоты использованы следующие критерии (согласно классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ)): очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$). В рамках каждой группы частота НР указывается в порядке уменьшения серьезности.

<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>	
<i>Часто</i>	снижение числа тромбоцитов
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>	
<i>Очень часто</i>	реакции повышенной чувствительности (отеки, крапивница)
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	
<i>Часто</i>	головная боль
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>	
<i>Очень часто</i>	ощущение жара («приливы»)
<i>Часто</i>	тромбоэмболия
<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>	
<i>Очень часто</i>	тошнота
<i>Часто</i>	рвота, диарея, анорексия
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>	
<i>Очень часто</i>	повышение активности «печеночных» ферментов (аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы)
<i>Часто</i>	повышение концентрации билирубина
<i>Нечасто</i>	печеночная недостаточность, гепатит, повышение активности гамма-глутамилтрансферазы
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>	
<i>Очень часто</i>	сыпь
<i>Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани</i>	
<i>Очень часто</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 почек и мочевыводящих путей</i>	
<i>Часто</i>	инфекции мочевыводящих путей, вагинальные кровотечения
<i>Нечасто</i>	вагинальный кандидоз, бели
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>	

<i>Очень часто</i>	астения, реакция в месте введения препарата, включая слабо выраженные транзиторные боли и воспаление (кроме кровотечения в месте введения, гематомы в месте введения, ишиаса, невралгии и периферической нейропатии)
<i>Часто</i>	периферическая нейропатия, ишиас
<i>Нечасто</i>	кровотечение, гематома в месте введения, невралгия

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата ДЕФАСТЕРА 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.

Страна: Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

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

Телефон: +7 (800) 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт: www.roszdravnadzor.gov.ru

4.9. Передозировка

Имеются отдельные сообщения о передозировках фулвестранта у человека.

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

В случаях передозировки рекомендуется симптоматическая терапия.

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

Абсорбция

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×сут/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 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 (включая метаболиты 17-кетон, сульфон, 3-сульфат, 3- и 17-глюкуронид). Идентифицированные метаболиты менее активны или равны по активности фулвестранту. СYP 3A4 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 в виде метаболитов кишечником, почками выводится менее 1 % вещества.

Клиренс фулвестранта составляет $11 \pm 1,7$ мл/мин/кг, что предполагает высокий уровень печеночной экстракции. Период полувыведения ($T_{1/2}$) после внутримышечного применения зависит от скорости абсорбции и приблизительно 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 (класс А или 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 Чайлда-Пью) не проводилось.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Бензилбензоат

Бензиловый спирт

Этанол

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.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить и перевозить в холодильнике (2–8 °C).

Хранить предварительно заполненные шприцы в пачке картонной до использования, чтобы защитить от света.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки и специальное оборудование для использования, введения или имплантации

По 5 мл препарата в предварительно заполненном шприце из прозрачного стекла типа I, с упором для пальцев или без, снабжённым бромбутиловым ограничителем хода поршня из полипропилена, насадкой Люэра из поликарбоната, закрытым навинчивающейся крышкой. По 2 шприца в комплекте с 2 инъекционными иглами (21G, 40 мм) в контурной ячейковой упаковке. Контурная ячейковая упаковка покрыта нетканым материалом из синтетических волокон или фольгой алюминиевой. По 1 контурной ячейковой упаковке вместе с листком-вкладышем помещают в пачку картонную.

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

Инструкции по обращению и использованию

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

Внимание: не автоклавируйте иглу, входящую в комплект с препаратом!

Дотрагиваться до иглы во время ее использования нельзя.

1. Извлечь стеклянный корпус шприца из контурной ячейковой упаковки и убедиться в отсутствии повреждений. Разорвать внешнюю упаковку иглы (SmartSlip). Визуально оценить состояние раствора на предмет отсутствия частиц и изменения цвета перед его использованием (раствор должен быть прозрачный, от бесцветного до желтого цвета, вязкая жидкость и не содержать видимых частиц).

2. Отвернуть навинчивающуюся крышечку с предварительно заполненного шприца. Положить предварительно заполненный шприц на рабочую поверхность. Достать контейнер с иглой из упаковки. Не вынимая иглу из футляра, зафиксировать шприц и иглу винтовым движением шприца. Снять футляр с иглы строго по ее направлению, чтобы не повредить кончик иглы. Удалить лишние пузырьки газа из шприца.
3. Медленно ввести раствор в ягодичную мышцу в течение 1–2 мин.
4. После извлечения иглы из ягодичной мышцы использованные шприцы, контейнеры от игл и сами иглы поместить в контейнер для использованных острых медицинских предметов и отходов.

Утилизация

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

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ООО «ИИХР», Россия

141401, Московская обл., г.о. Химки, г. Химки, ул. Рабочая, д. 2А, стр. 1

Тел.: +7 (495) 995-49-41

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу

ООО «ИИХР», Россия

141401, Московская обл., г.о. Химки, г. Химки, ул. Рабочая, д. 2А, стр. 1

Тел.: +7 (495) 995-49-41

Электронная почта: iihr@iihr.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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