

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 объемом 5 мл содержит 250 мг фулвестранта.

Каждый мл раствора содержит 50 мг фулвестранта.

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: этанол, бензиловый спирт (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для внутримышечного введения.

Прозрачный от бесцветного до желтого или до коричневатого-желтого цвета вязкий раствор.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

ФУЛВЕСТРАНТ показан к применению у взрослых в возрасте от 18 лет.

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 либо 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 от 0 до 18 лет на данный момент не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Внутримышечно, путем медленной (в течение 1–2 минут) инъекции. Содержимое 2 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.
- Тяжелая печеночная недостаточность (см. разделы 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 ФУЛВЕСТРАНТ у пациентов 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 фулвестранта 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 нельзя смешивать 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

Этанол

Данный лекарственный препарат содержит 1000 мг спирта этилового (этанола) на дозу (2 инъекции), что эквивалентно 10 об. %. Количество на дозу (2 инъекции) данного лекарственного препарата эквивалентно 20 мл пива или 8 мл вина.

Маловероятно, что количество спирта в препарате ФУЛВЕСТРАНТ окажет влияние на взрослых. Спирт может нарушать действие других лекарственных препаратов. Если Вы принимаете другие лекарственные препараты, посоветуйтесь с лечащим врачом. Если у Вас алкогольная зависимость, посоветуйтесь с лечащим врачом, прежде чем применять данный лекарственный препарат

Бензиловый спирт

Препарат ФУЛВЕСТРАНТ содержит 1000 мг бензилового спирта в разовой дозе препарата (2 инъекции), что эквивалентно 100 мг/мл. Бензиловый спирт может вызывать аллергические реакции. В больших количествах препарат 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).

Дети

Препарат ФУЛВЕСТРАНТ не рекомендуется для применения у детей в возрасте от 0 до 18 лет, так как безопасность и эффективность не были установлены для этой группы 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 CYP2A6, 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 сохранным детородным потенциалом следует использовать эффективные методы контрацепции во время терапии препаратом ФУЛВЕСТРАНТ и в течение 2 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 у человека. 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 фулвестранта на фертильность человека не изучалось.

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

Препарат ФУЛВЕСТРАНТ оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. 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, взятой из 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 $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\,000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10\,000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно). Нежелательные реакции приведены в таблице 1.

Таблица 1. Нежелательные реакции, отмеченные у пациентов во время терапии фулвестрантом

Системно-органный класс	Частота	Нежелательные реакции
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

Системно-органный класс	Частота	Нежелательные реакции
Нарушения со стороны сосудов	Очень часто	Ощущение жара («приливы»)
	Часто	Тромбоэмболия
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	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, костной 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 выраженную транзиторную 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 (Росздравнадзор)

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

Телефон: +7 (800) 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

или npr@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://www.roszdravnadzor.gov.ru>

Республика Казахстан

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Z00T6E5, г. Астана, ул. А. Иманова, 13

Телефон: +7 (7172) 235 135

Электронная почта: farm@dari.kz

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<http://www.ndda.kz>

Республика Беларусь

Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» Министерства здравоохранения Республики Беларусь

220037, г. Минск, Товарищеский пер., 2а

Телефон: +375-17-242-00-29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<http://www.rceth.by>

Республика Армения

ГНКО «Центр экспертизы лекарств и медицинских технологий»

0051, г. Ереван, пр. Комитаса, 49/5

Телефоны: (+374 10) 20-05-05, (+374 96) 22-05-05

Электронная почта: info@ampra.am

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<http://www.pharm.am/index.php/ru>

Кыргызская Республика

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий Министерства здравоохранения Кыргызской Республики

720044, г. Бишкек, ул. 3-я линия, 25

Телефон: (996) 312 21-92-86

Электронная почта: dlsmi@pharm.kg

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<http://www.pharm.kg/>

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.

Также фулвестрант достоверно снижает экспрессию рецепторов прогестерона. Фулвестрант не оказывает стимулирующего эффекта на эндометрий у женщин в постменопаузе. Эффекты длительной терапии фулвестрантом, оказываемые 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 применении фулвестранта в дозе 500 мг равновесное состояние достигается в течение первого месяца терапии (площадь под фармакокинетической кривой «концентрация в плазме крови–время» (AUC) – 546 нг×сут/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 крови колеблется в относительно узких границах – C_{max} и C_{min} различаются 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. Связывание с белками

плазмы крови – 99 %. Главные компоненты связывания включают фракции липопротеидов очень низкой плотности, липопротеидов низкой плотности и липопротеидов высокой плотности. Роль глобулина, связывающего половые гормоны, 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. СУРЗА4 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

Нарушения функции почек легкой и средней степени тяжести 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 96 %

Бензиловый спирт

Бензилбензоат

Клещевины обыкновенной семян масло (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)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в защищенном от света месте, при температуре от 2 до 8 °С.

6.5. Характер и содержание упаковки

По 5 мл препарата во флаконы из бесцветного прозрачного стекла I гидролитического класса вместимостью 10 мл, герметично укупоренные резиновыми пробками из бромбутилового каучука, обжатые колпачками комбинированными (алюминиевыми с предохранительными пластмассовыми крышками).

На флакон наклеивают этикетку из бумаги этикеточной или писчей или самоклеящуюся этикетку.

По 1 или по 2 флакона вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона коробочного.

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

Инструкция по обращению и использованию

1. Перед введением препарата тщательно вымойте руки водой с мылом.
2. Достаньте флакон с препаратом 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 осмотрите раствор во флаконе. При наличии взвешенных частиц, изменении цвета раствора или повреждении флакона препарат не следует применять.
4. Препарат ФУЛВЕСТРАНТ вводят 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:
 - извлеките флакон из пачки и убедитесь в отсутствии повреждений. Визуально оцените состояние раствора на предмет отсутствия частиц и изменения цвета перед его использованием;
 - возьмите шприц. Для сохранения стерильности не касайтесь кончика шприца;
 - наденьте иглу на кончик шприца, убедитесь в полной фиксации.
6. Снимите пластиковый защитный колпачок с иглы строго по ее направлению, чтобы не повредить кончик иглы. Перевернув шприц вверх иглой и двигая поршень, удалите пузырьки воздуха осторожным постукиванием по шприцу и надавливанием на поршень.
7. Предварительно продезинфицируйте тот участок, 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 и иглы предназначены исключительно для одноразового применения. Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

Утилизация

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить (утилизировать) в установленном порядке

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

АО «Р-Фарм»

123154, г. Москва, ул. Берзарина, д. 19, к. 1

Телефон: +7 (495) 956-79-37

Факс: +7 (495) 956-79-38

Электронная почта: info@rpharm.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация, Республика Армения, Кыргызская Республика

АО «Р-Фарм»

123154, г. Москва, ул. Берзарина, д. 19, к. 1

Телефон: +7 (495) 956-79-37

Факс: +7 (495) 956-79-38

Электронная почта: info@rpharm.ru

Представитель АО «Р-Фарм» в Республике Казахстан

ТОО «Р-Фарм Казахстан»

Республика Казахстан, город Алматы, Бостандыкский район, Проспект Аль-Фараби, дом 17/1, (ПФЦ «Нурлы-Тау» блок 5Б) н.п №18, почтовый индекс 050059

Телефон: +7 (727) 325-01-00 (4024)

Факс: +7 (727) 325-02-00, +7 (727) 325-03-00

Электронная почта: safety_KZ@rpharm.ru

Представитель АО «Р-Фарм» в Республике Беларусь

220035, Республика Беларусь, г. Минск, ул. Тимирязева, д. 72, оф. 1210

Телефон: +375-17-336-00-81

Электронная почта: safety_BY@rpharm.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(011043)-(РГ-RU)

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).