

9729 - 2022

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА

Фулвестрант ЭВЕР Фарма®

Торговое наименование: Фулвестрант ЭВЕР Фарма®

Международное непатентованное наименование: фулвестрант

Лекарственная форма: раствор для внутримышечного введения

Состав

5 мл раствора содержит:

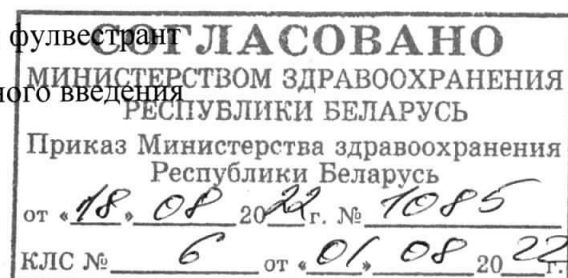
Действующее вещество: фулвестрант 250 мг.

Вспомогательные вещества: этанол 96 %, бензиловый спирт, бензилбензоат, касторовое масло.

Описание: прозрачная, от бесцветной до желтого цвета вязкая жидкость.

Фармакотерапевтическая группа: Эндокринная терапия. Антиэстрогены.

Код АТХ: L02BA03



Фармакологические свойства

Фармакодинамика

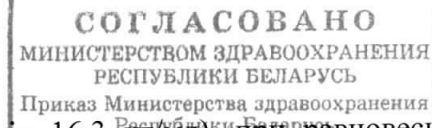
Фулвестрант является конкурирующим антагонистом рецепторов эстрогена. По уровню аффинности к рецепторам сопоставим с эстрадиолом. Фулвестрант блокирует трофическое действие эстрогенов, не проявляя собственной эстрогеноподобной активности. Механизм действия связан с подавлением активности и деградацией эстрогеновых рецепторов.

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.

Фармакокинетика

После внутримышечной инъекции фулвестрант медленно всасывается, достигая максимальной концентрации в плазме примерно через 5 дней. При использовании фулвестранта в дозе 500 мг равновесное состояние достигается в течение первого месяца

9729 - 2022



терапии (AUC 475 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. CYP3A4 является единственным изоферментом из семейства P450, который участвует в окислении фулвестранта. Однако, представляется, что *in vivo* преобладают биотрансформации без участия P450.

Фулвестрант в основном выводится с фекалиями. С мочой выводится менее 1 % вещества. Клиренс фулвестранта составляет 11±1,7 мл/мин/кг, что предполагает высокий уровень печеночной экстракции. Период полувыведения составляет 50 дней.

Особые популяции

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

НД РБ
9729 - 2022



фармакокинетики фулвестранта у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени (класс С по классификации Чайлд-Пью) не проводилось.

Показания к применению

- в качестве монотерапии для лечения рака молочной железы с эстроген-положительными рецепторами, местно-распространенного или с метастазами у женщин в период постменопаузы:

- ранее не получавших эндокринную терапию;
- в случае рецидива болезни во время или после адъювантной антиэстрогенной терапии или прогрессирования заболевания при антиэстрогенной терапии.

- в сочетании с палбоциклибом для лечения HR+/HER2 рака молочной железы, местно-распространенного или с метастазами у женщин, ранее получавших эндокринную терапию

У женщин в пре- или перименопаузе комбинированная терапия с палбоциклибом должна сочетаться с назначением агониста лютеинизирующего гормона - рилизинг гормона (ЛГРГ).

Противопоказания

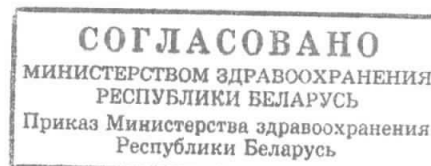
- Повышенная чувствительность к фулвестранту или любому другому компоненту препарата;
- Тяжелые нарушения функции печени;
- Беременность и период кормления грудью;
- Детский возраст до 18 лет.

С осторожностью: нарушения функции почек и печени.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Фулвестрант противопоказан во время беременности. Результаты исследований на животных показали репродуктивную токсичность препарата, включая повышенную частоту встречаемости аномалий развития плода и смертельных исходов. Фулвестрант после однократного внутримышечного введения проникает через плацентарный барьер. В случае, если в ходе лечения фулвестрантом наступает беременность, пациентка должна быть проинформирована о возможной опасности для плода и потенциальном риске развития самопроизвольного аборта.



Женщины детородного возраста, а также их партнеры, должны быть предупреждены о необходимости использования надежного метода контрацепции во время лечения и в течение 2-х лет после последней дозы препарата.

Период грудного вскармливания

Во время лечения препаратом Фулвестрант ЭВЕР Фарма® необходимо прекратить грудное вскармливание. Неизвестно, проникает ли фулвестрант в грудное молоко у человека, однако в исследованиях на крысах доказано, что фулвестрант проникает в материнское молоко. В связи с возможным тяжелым нежелательным влиянием Фулвестранта на детей применение во время грудного вскармливания противопоказано.

Способ применения и дозы

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 в верхний наружный квадрант ягодицы в связи с близким расположением седалищного нерва.

Взрослые пациенты женского пола (включая пожилой возраст)

Рекомендованная 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).

Дети и подростки

Данных по безопасности и эффективности у детей и подростков нет.

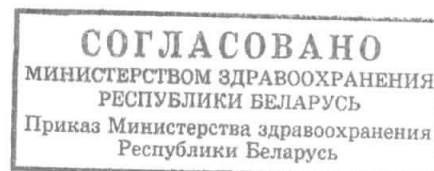
Пациенты с нарушениями функции почек

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.

Пациенты с нарушениями функции печени

Применение препарата у пациентов с легким или умеренным нарушением функции печени не требует коррекции дозы. Однако, применение препарата у этой группы пациентов требует осторожности. Безопасность и эффективность препарата у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени не установлены.

НД РБ
9729 - 2022



Побочное действие

Частота побочных реакций определялась в соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения:

Очень часто: ($\geq 1/10$)

Часто: (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$)

Нечасто: (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$)

Со стороны крови и лимфатической системы:

нечасто – снижение числа тромбоцитов.

Со стороны иммунной системы:

Часто – аллергические реакции.

Со стороны нервной системы:

Часто – головная боль.

Со стороны желудочно-кишечного тракта:

Очень часто – тошнота;

Часто – рвота, диарея

Со стороны обмена веществ и питания:

Часто – анорексия¹.

Со стороны сердечно-сосудистой системы:

Часто – ощущение жара («приливы»), тромбоэмболия¹.

Со стороны кожи и подкожных тканей:

Часто – сыпь.

Со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани:

Часто – боль в спине.

Общие расстройства и нарушения в месте введения:

Очень часто – астения, реакции в месте введения препарата, включая слабо выраженные транзиторные боль и воспаления (кроме кровотечения в месте введения, гематомы в месте введения, ишиаса, невралгии и периферической нейропатии);

Нечасто – периферическая нейропатия, ишиаз, кровотечение, гематома в месте введения, невралгия.

Со стороны мочеполовой системы:

Часто – инфекции мочевыводящих путей;

Нечасто – вагинальные кровотечения, вагинальный кандидоз, бели.

Со стороны печени и желчевыводящих путей:

Очень часто – повышение активности «печеночных» ферментов

(аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы (ЩФ))¹;

Часто – повышение концентрации билирубина¹;

Нечасто – печеночная недостаточность, гепатит, повышение активности гамма-глутамилтрансферазы.

Примечание:

¹ включает нежелательные реакции, точный вклад фулвестранта в развитие которых не может быть установлен в связи с наличием фонового заболевания

Уведомление в случае подозрения на побочные эффекты

Важно сообщать о побочных эффектах после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга отношения риска и пользы препарата. Медицинских работников просят сообщать обо всех случаях побочных эффектов, наблюдаемых при использовании препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях и/или по адресу Представительства компании, указанному ниже.

Передозировка

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

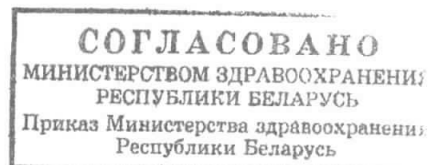
В случае передозировки рекомендуется симптоматическая терапия.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

По результатам исследования клинического взаимодействия с мидазоламом фулвестрант не подавляет активность CYP3A4. Данные *in vitro* свидетельствуют, что фулвестрант не влияет на активность CYP 1A2, 2C9, 2C19 и 2D6. Возможное подавление активности CYP 2A6, 2C8, 2E1 не оценивалось.

В исследовании клинического взаимодействия с рифампицином (индуктор CYP3A4) и кетоконазолом (ингибитор CYP3A4) не обнаружено клинически значимых изменений клиренса фулвестранта. Поэтому при назначении фулвестранта в комбинации с индукторами или ингибиторами CYP3A4 коррекции дозы не требуется.

НД РБ
9729 - 2022



Особые указания

Лечение препаратом Фулвестрант ЭВЕР Фарма® должно проводиться только под наблюдением врача, имеющего опыт применения противоопухолевых препаратов.

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

Учитывая способ применения препарата, рекомендуется соблюдать осторожность при использовании препарата Фулвестрант ЭВЕР Фарма® 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 фулвестранта пациентам с риском тромбоэмболии.

При применении препарата Фулвестрант ЭВЕР Фарма® 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 «Способ применения и дозы» и «Побочное действие»).

Эффекты длительного применения фулвестранта на костную ткань не установлены. Учитывая механизм действия фулвестранта, нельзя исключить потенциальный риск развития остеопороза.

Фулвестрант 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.

Препарат Фулвестрант ЭВЕР Фарма® содержит в своем составе 10 % этанола, т.е. до 1000 мг на дозу, что соответствует 20 мл пива или 8 мл вина, что следует учитывать при назначении препарата пациентам, страдающим алкоголизмом.

Влияние на способность управления транспортными средствами и механизмами

Влияние незначительное. Пациентам с симптомами астении необходимо соблюдать осторожность при управлении автомобилем или другими механизмами.

Инструкция по обращению и использованию

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

Внимание! Не стерилизовать автоклавированием иглу, входящую в комплект с препаратом. Дотрагиваться до иглы во время ее использования не допускается.

- а) Извлечь стеклянный корпус шприца и иглу из упаковки, убедиться в отсутствии повреждений.
- б) Визуально оценить состояние раствора на предмет отсутствия частиц и изменения цвета перед его использованием.
- в) Держа шприц вертикально снять защитную крышку наклоняя ее вперед-назад. Для сохранения стерильности не касаться наконечника шприца.
- г) Надеть иглу на наконечник и закрутить до полной фиксации.

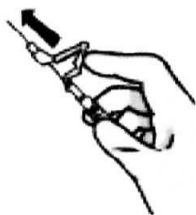


- д) Держа шприц строго вертикально снять наконечник с иглы и удалить лишние пузырьки воздуха из шприца, плавно нажимая на поршень.
- е) Медленно ввести раствор в ягодичную мышцу в течение 1-2 мин. Для удобства применения плоскость скоса иглы должно соответствовать расположению рычага на устройстве безопасности.



- ж) После завершения инъекции активируйте защитное устройство иглы, надавливая на рычаг, пока кончик иглы не будет закрыт полностью и не прозвучит щелчок.

Внимание! При активации защитного устройства держите иглу по направлению от себя и окружающих, т.к. возможно образование минимальных брызг.



Упаковка

Раствор для внутримышечного введения, 250 мг/5 мл.

По 5,0 мл в одноразовый предварительно заполненный стеклянный шприц (Тип I, Евр.Ф.), снабженные клапаном с контролем первого вскрытия, разъемом с насадкой Люэра и колпачком наконечника, силиконизированным каучуковым поршнем, штоком поршня из пенополистирола и задним упором.

По одному шприцу вместе с запечатанной безопасной стерильной иглой в контурную ячейковую упаковку из полиэтилена, запечатанную прозрачной фольгой.

По 1 или 2 контурные ячейковые упаковки вместе с инструкцией по применению в картонную пачку с контролем первого вскрытия.

Условия хранения

Хранить при температуре 2-8°C.

Хранить в оригинальной упаковке для защиты от света.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпускается по рецепту

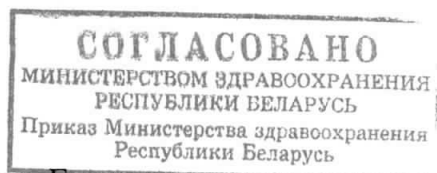
Компания держатель регистрационного удостоверения

ЭВЕР Валинджект ГмбХ, Обербургау 3, 4866 Унтерах ам Аттерзее, Австрия.

Производитель готовой лекарственной формы, фасовщик (первичная упаковка), организация, осуществляющая выпускающий контроль качества

НД РБ

9729 - 2022



ЭВЕР Фарма Йена ГмбХ, Отто-Шотт штрассе 15, 07745 Йена, Германия.

Упаковщик (вторичная (потребительская) упаковка)

ЭВЕР Фарма Йена ГмбХ, Брюсселер штрассе 18, 07747 Йена, Германия.

Наименование и адрес организации, уполномоченной на принятие претензий от потребителей

ООО «ЭВЕР Нейро Фарма»:

107061, г. Москва, Преображенская площадь, д.8

Тел.: (495) 933-8702

Факс: (495) 933-8715

DrugSafety.ru@everpharma.com