

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

ФАЗЛОДЕКС® (FASLODEX)

наименование лекарственного препарата

Регистрационный номер: ЛС-000855

Торговое название препарата: Фазлодекс®

Международное непатентованное название: фулвестрант

Лекарственная форма: раствор для внутримышечного введения

Состав

Один заполненный шприц содержит:

Активное вещество: 250 мг фулвестранта;

Вспомогательные вещества: этанол (96%) 500 мг, бензиловый спирт 500 мг, бензилбензоат 750 мг, касторовое масло до 5 мл.

Описание

Прозрачная, от бесцветной до желтого цвета, вязкая жидкость.

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевое средство, антиэстроген.

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 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.

Фармакокинетика

После внутримышечной инъекции фулвестрант медленно всасывается, достигая максимальной концентрации в плазме примерно через 7 дней. При использовании

Фазлодекса 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. CYP 3A4 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 фармакокинетики фулвестранта у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени (класс С по классификации Чайлд-Пью) не проводилось.

Показания к применению

Местно-распространенный или метастатический рак молочной железы с положительными рецепторами эстрогенов у женщин в постменопаузе:

- ранее не получавших эндокринную терапию;
- при рецидиве на фоне или после адъювантной эндокринной терапии или при прогрессировании на фоне эндокринной терапии.

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: при нарушениях функции почек и печени.

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

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).

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 \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 нарушениями функции печени:

Применение препарата Фазлодекс® у пациентов с легким или умеренным нарушением функции печени не требует коррекции дозы. Однако, применение препарата Фазлодекс®

у этой группы пациентов требует осторожности. Безопасность и эффективность препарата у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени не установлены.

Побочное действие

Наблюдавшиеся нежелательные реакции представлены ниже.

Определение частоты побочных реакций: очень часто ($\geq 10\%$); часто ($\geq 1 - < 10\%$); нечасто ($\geq 0,1 - < 1\%$).

Со стороны крови и лимфатической системы:

Часто – снижение числа тромбоцитов.

Со стороны иммунной системы:

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

Со стороны нервной системы:

Часто – головная боль.

Со стороны желудочно-кишечного тракта:

Очень часто – тошнота;

Часто – рвота, диарея, анорексия.

Со стороны сердечно-сосудистой системы:

Очень часто – ощущение жара (“приливы”);

Часто – тромбоэмболия.

Со стороны кожи и подкожных тканей:

Очень часто – сыпь.

Со стороны скелетно-мышечной 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).

Общие расстройства и нарушения 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.

Со стороны мочеполовой системы:

Часто – инфекции мочевыводящих путей, вагинальные кровотечения;

Нечасто – вагинальный кандидоз, бели.

Со стороны печени и желчевыводящих путей:

Очень часто – повышение активности “печёночных” ферментов (аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы);

Часто – повышение концентрации билирубина;

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

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 случаях передозировки рекомендуется симптоматическая терапия.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды лекарственного взаимодействия

По результатам исследования клинического взаимодействия с мидазоламом фулвестрант не подавляет активность CYP 3A4. Данные *in vitro* свидетельствуют, что фулвестрант не влияет на активность CYP 1A2, 2C9, 2C19 и 2D6. Возможное подавление активности CYP 2A6, 2C8 и 2E1 не оценивалось.

В исследовании клинического взаимодействия с рифампицином (индуктор CYP 3A4) и кетоконазолом (ингибитор CYP 3A4) не обнаружено клинически значимых изменений клиренса фулвестранта. Поэтому при назначении фулвестранта в комбинации с индукторами или ингибиторами CYP 3A4 коррекции дозы не требуется.

Особые указания

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

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

Учитывая способ применения препарата, рекомендуется соблюдать осторожность при использовании препарата Фазлодекс® 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 Фазлодекс® пациентам с риском тромбоэмболии.

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

Фазлодекс® 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 остеопороза.

Фазлодекс® 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.

Влияние на способность управлять автомобилем и другими механизмами

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

Инструкции по обращению и использованию

Важно! Следует соблюдать осторожность при введении препарата Фазлодекс® 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 ячеистой упаковки и убедиться в отсутствии повреждений. Разорвать внешнюю упаковку безопасной иглы (SafetyGlide™). Визуально оценить состояние раствора для парентерального введения на предмет отсутствия частиц и изменения цвета перед его использованием. Держать шприц вертикально за ребристую часть (С). Второй рукой взяться за крышку (А) и, не вращая, а осторожно наклоняя ее вперед и назад, отсоединить (см. Рисунок 1). Снять крышку (А) прямо по направлению вверх. Для сохранения стерильности не касаться наконечника шприца (В) (см. Рисунок 2).
2. Надеть иглу на наконечник шприца и закрутить до полной фиксации (см. Рисунок 3). До перемещения шприца из вертикального положения убедиться, что игла закреплена на наконечнике шприца. Снять футляр 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. Для удобства плоскость «скоса» кончика иглы соответствует расположению рычага на устройстве безопасности, как показано на Рисунке 4.
4. После извлечения иглы из ягодичной мышцы незамедлительно активировать защитное устройство иглы, надавливая на рычаг с переводом его в крайнее переднее положение до тех пор, пока кончик иглы не будет полностью закрыт (см. Рисунок 5).

Прозвучит щелчок. При активации защитного механизма возможны минимальные брызги жидкости, которая может оставаться на игле после инъекции. Визуально убедиться, что рычаг переведен в крайнее положение и кончик иглы полностью закрыт. Если не удастся активировать защитное устройство иглы, немедленно поместите иглу в стандартный контейнер для игл. Внимание: Для максимальной безопасности пользуйтесь одной рукой и выполняйте манипуляции на отдалении от себя и окружающих.

Рисунок 1.

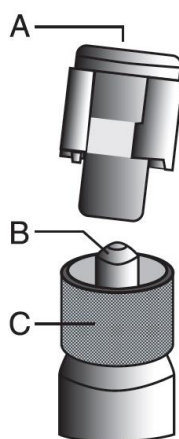
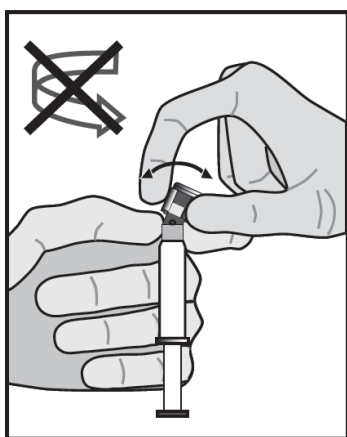


Рисунок 2.

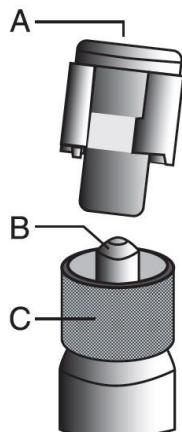
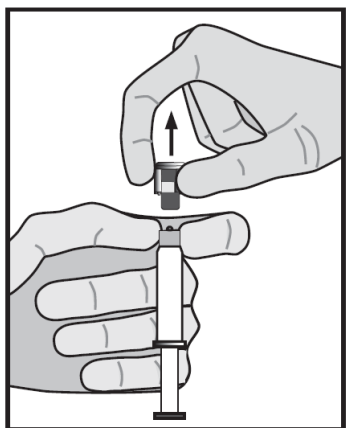


Рисунок 3.

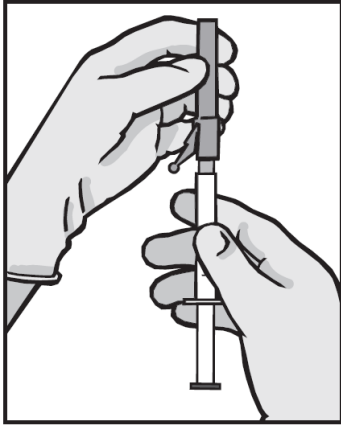


Рисунок 4.

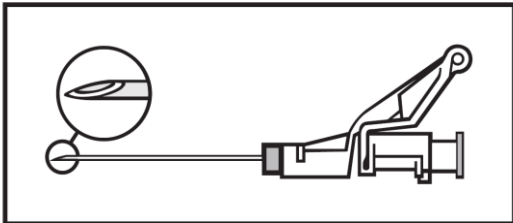
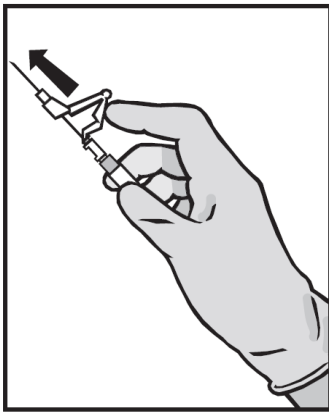


Рисунок 5.



Форма выпуска

Раствор для внутримышечного введения 250 мг / 5 мл. По 5 мл в стеклянный шприц с безопасной системой введения.

По два шприца вместе с двумя запечатанными безопасными стерильными иглами (SafetyGlide™) в пластиковую контурную ячейковую упаковку с указанием “FASLODEX”, закрытую пластиковой крышкой с указанием “FASLODEX”. По одной контурной ячейковой упаковке вместе с инструкцией по применению в картонную пачку с контролем первого вскрытия.

Условия хранения

При температуре от 2 до 8°C, в защищенном от света месте. Хранить в местах, недоступных для детей.

Срок годности

4 года. Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Наименование и юридический адрес держателя (владельца) регистрационного удостоверения

АстраЗенека ЮК Лимитед, 1 Френсис Крик Авеню, Кембридж Биомедикал Кампус, Кембридж, Великобритания CB2 0AA

AstraZeneca UK Limited, 1 Francis Crick Avenue, Cambridge Biomedical Campus, Cambridge, United Kingdom CB2 0AA

Производитель, фасовщик (первичная упаковка)

Веттер Фарма-Фертигун ГмбХ и Ко. КГ, Германия, Шутценштрассе 87, 88212 Равенсбург
Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG, Germany, Schutzenstrasse 87, 88212 Ravensburg

Упаковщик (вторичная (потребительская) упаковка), выпускающий контроль качества

ЗАО «ЗиО-Здоровье», Россия, 142103, Московская обл., г. Подольск, ул. Железнодорожная, 2

Наименование, адрес организации, уполномоченной держателем или владельцем регистрационного удостоверения лекарственного препарата для медицинского применения на принятие претензий от потребителя:

Представительство компании АстраЗенека ЮК Лимитед, Великобритания, в г. Москве и

ООО АстраЗенека Фармасьютикалз

125284 Москва, ул. Беговая д.3, стр. 1

тел. (495) 799 56 99, факс (495) 799 56 98

Фазлодекс – товарный знак, собственность группы компаний АстраЗенека.