

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу
Фулвестрант
(Fulvestrantum)

Склад:

діюча речовина: фулвестрант

Фармакотерапевтична група. Антагоністи гормонів та аналогічні засоби. Антиестрогенні засоби. Код АТХ L02B A03.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії та фармакодинамічні ефекти

Фулвестрант є конкурентним антагоністом естрогенових рецепторів (ER), спорідненість до яких порівняна з естрадіолом. Фулвестрант блокує трофічну дію естрогенів, не проявляючи часткової агоністичної (естрогеноподібної) активності. Механізм дії пов'язаний з негативною регуляцією рівнів білків естрогенових рецепторів. Клінічні дослідження з участю жінок у постменопаузі з первинним раком молочної залози показали, що фулвестрант порівняно з плацебо значно зменшує рівень білків ER при пухлинах з позитивними ER. Спостерігалось також значне зменшення експресії прогестеронових рецепторів, що узгоджується з відсутністю характерних агоністам естрогенів ефектів. Також було показано, що фулвестрант у дозі 500 мг більшою мірою, ніж фулвестрант у дозі 250 мг, пригнічує ER і маркер проліферації Ki67 у пухлинах молочної залози при неoad'ювантному лікуванні жінок у постменопаузі.

Клінічна безпека та ефективність застосування препарату на пізніх стадіях раку молочної залози

Два клінічні дослідження Фази 3 були проведені в цілому з участю 851 жінки у постменопаузі з пізніми стадіями раку молочної залози, які мали рецидив захворювання на тлі чи після ад'ювантної гормональної терапії або прогресування після гормональної терапії з приводу пізніх стадій захворювання. Сімдесят сім відсотків (77 %) популяції дослідження хворіли на рак молочної залози з позитивними естрогеновими рецепторами. Ці дослідження порівнювали безпеку та ефективність щомісячного введення Фулвестранту в дозі 250 мг зі щоденним введенням 1 мг анастрозолу (інгібітора ароматази). В цілому Фулвестрант у щомісячній дозі 250 мг був принаймні настільки ж ефективним, як анастрозол, у відношенні виживаності без прогресування захворювання, об'єктивної відповіді і часу до смерті. Між двома групами лікування не було статистично значущої різниці у жодній з цих кінцевих точок. Головною кінцевою точкою була виживаність без прогресування захворювання. Об'єднаний аналіз обох досліджень показав, що прогресування спостерігалось у 83 % пацієток, які отримували Фулвестрант, порівняно з 85 % пацієток, які отримували анастрозол. Об'єднаний аналіз обох досліджень виявив, що співвідношення ризиків для Фулвестранту в дозі 250 мг та анастрозолу щодо параметра виживаності без прогресування захворювання становило 0,95 (95 % ДІ 0,82–1,10). Рівень об'єктивної відповіді для Фулвестранту у дозі 250 мг становив 19,2 % порівняно з 16,5 % для анастрозолу. Медіана часу до смерті становила 27,4 місяця для пацієток, які отримували Фулвестрант, і 27,6 місяця для пацієток, які отримували анастрозол. Співвідношення ризиків Фулвестранту у дозі 250 мг та анастрозолу щодо часу до смерті становило 1,01 (95 % ДІ 0,86–1,19).

Клінічне дослідження Фази 3 CONFIRM було проведено з участю 736 жінок у постменопаузі з пізніми стадіями раку молочної залози, які мали рецидив захворювання на тлі чи після ад'ювантної ендокринної терапії або прогресування після ендокринної терапії з приводу пізніх стадій захворювання. У дослідження було включено 423 пацієтки, у яких хвороба прогресувала або відзначався рецидив на тлі антиестрогенної терапії (підгрупа AE), і 313 пацієток, у яких хвороба прогресувала або рецидивувала на тлі лікування інгібітором ароматази (підгрупа AI). Це дослідження порівнювало ефективність та безпеку застосування Фулвестранту в дозі 500 мг (n =

362) з Фулвестрантом у дозі 250 мг (n = 374). Головною кінцевою точкою була виживаність без прогресування захворювання (ВБП); ключові вторинні кінцеві точки ефективності включали частоту об'єктивної відповіді (ЧОВ), частоту клінічної ефективності (ЧКЕ) і загальну виживаність (ЗВ). Результати ефективності для дослідження CONFIRM узагальнено нижче у Таблиці 1.

Таблиця 1. Узагальнення результатів аналізу головної кінцевої точки ефективності (ВБП) і ключових вторинних кінцевих точок ефективності у дослідженні CONFIRM

Перемінна	Тип оцінки; порівняння лікування	Фулвестрант 500 мг (n = 362)	Фулвестрант 250 мг (n = 374)	Порівняння між групами (Фулвестрант 500 мг/Фулвестрант 250 мг)		
				Співвідношення ризиків	95 % ДІ	р-значення
ВБП	К-М медіана у місяцях; співвідношення ризиків					
Усі пацієнти		6,5	5,5	0,80	0,68, 0,94	0,006
– підгрупа АЕ (n=423)		8,6	5,8	0,76	0,62, 0,94	0,013
– підгрупа АІ (n=313) ^a		5,4	4,1	0,85	0,67, 1,08	0,195
ЗВ ^b	К-М медіана у місяцях; співвідношення ризиків					
Усі пацієнти		26,4	22,3	0,81	0,69, 0,96	0,016 ^c
– підгрупа АЕ (n=423)		30,6	23,9	0,79	0,63, 0,99	0,038 ^c
– підгрупа АІ (n=313) ^a		24,1	20,8	0,86	0,67, 1,11	0,241 ^c
Перемінна	Тип оцінки; порівняння лікування	Фулвестрант 500 мг (n = 362)	Фулвестрант 250 мг (n = 374)	Порівняння між групами (Фулвестрант 500 мг/Фулвестрант 250 мг)		
				Абсолютна різниця у %	95 % ДІ	
ЧОВ ^d	% пацієнтів з ОВ; абсолютна різниця у %					
Усі пацієнти		13,8	14,6	-0,8	-5,8, 6,3	
– підгрупа АЕ (n=296)		18,1	19,1	-1,0	8,2, -9,3	
– підгрупа АІ (n=205) ^a		7,3	8,3	-1,0	-5,5, 9,8	
ЧКЕ ^e	% пацієнтів з КЕ; абсолютна різниця у %					
Усі пацієнти		45,6	39,6	6,0	-1,1, 13,3	
– підгрупа АЕ (n=423)		52,4	45,1	7,3	-2,2, 16,6	
– підгрупа АІ (n=313) ^a		36,2	32,3	3,9	-6,1, 15,2	

^a Фулвестрант показаний пацієнткам, чия хвороба рецидивувала або прогресувала на тлі антиестрогенної терапії. Результати у підгрупі АІ не є остаточними.

^b Значення ЗВ представлене для остаточного аналізу виживаності при 75 % обробці.

^c Номінальне р-значення без будь-яких коригувань, зроблених для повторюваності між первинними аналізами загальної виживаності при 50 % обробці та оновленими аналізами виживаності при 75 % обробці.

^d ЧОВ була проаналізована у пацієнок, відповідь яких оцінювалася на вихідному рівні (тобто вони мали прояви захворювання, які можна було оцінити на вихідному рівні: 240 пацієнок у групі застосування Фулвестранту в дозі 500 мг і 261 пацієнок у групі застосування Фулвестранту в дозі 250 мг).

^e Пацієнти з кращою об'єктивною відповіддю повної відповіді, частковою відповіддю або стабілізацією захворювання впродовж ≥ 24 тижнів.

ВБП: виживаність без прогресування захворювання; ЧОВ: частота об'єктивної відповіді; ОВ: об'єктивна відповідь; ЧКЕ: частота клінічної ефективності; КЕ: клінічна ефективність; ЗВ: загальна виживаність; К-М: Каплан – Мейер; ДІ: довірчий інтервал; АІ: інгібітор ароматази; АЕ: антиестроген.

Було проведено рандомізоване подвійне сліпе з подвійним маскуванням мультицентрове дослідження Фази 3 з вивчення ефективності Фулвестранту 500 мг в порівнянні з анастрозолом 1 мг у жінок у постменопаузі з місцевопоширеним або метастатичним раком молочної залози з позитивними естроген- і/або прогестерон-рецепторами, які раніше не отримували гормонотерапії. Загалом 462 пацієнтки були послідовно рандомізовані 1 : 1 в групу фулвестранту 500 мг або анастрозолу 1 мг.

Рандомізація була стратифікована за ознаками захворювання (місцевопоширений рак або метастатичний), попередньо проведеною хіміотерапією у випадку поширеного захворювання та клінічними проявами захворювання.

Первинною кінцевою точкою ефективності була виживаність без прогресування захворювання (ВБП), за оцінкою дослідника відповідно до RESIST1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors). Ключовими вторинними точками ефективності були прийняті загальна виживаність (ЗВ) та частота об'єктивної відповіді (ЧОВ).

Медіана віку пацієнок, залучених у це дослідження, становила 63 роки (у діапазоні від 39 до 90 років). У більшості пацієнок (87,0 %) спостерігалася метастатична форма захворювання на початку дослідження. 55 % пацієнок мали метастази у внутрішні органи на початку дослідження. Загалом 17,1 % пацієнок отримували хіміотерапію раніше у зв'язку з поширеним захворюванням; 84,2 % пацієнок мали вимірювані прояви захворювання.

Достовірні результати спостерігалися у більшості пацієнок з попередньо визначених підгруп. У підгрупі пацієнок з метастазами не у внутрішні органи (n = 208), які отримували Фулвестрант, ВР (відношення ризиків) становив 0,592 (95 % ДІ = 0,419–0,837) порівняно з пацієнтками, які отримували анастрозол. У підгрупі пацієнок з метастазами у внутрішні органи (n = 254), які отримували Фулвестрант 500 мг, ВР становив 0,993 (95 % ДІ = 0,740–1,331), порівняно з пацієнтками, які отримували анастрозол. Результати ефективності дослідження FALCON наведені в таблиці 3 та на графіку 1.

Таблиця 3. Узагальнення результатів аналізу головної кінцевої точки ефективності (ВБП) і ключових вторинних кінцевих точок ефективності у дослідженні FALCON (оцінювання дослідником, вибірка «усі рандомізовані пацієнти відповідно до призначеного лікування»).

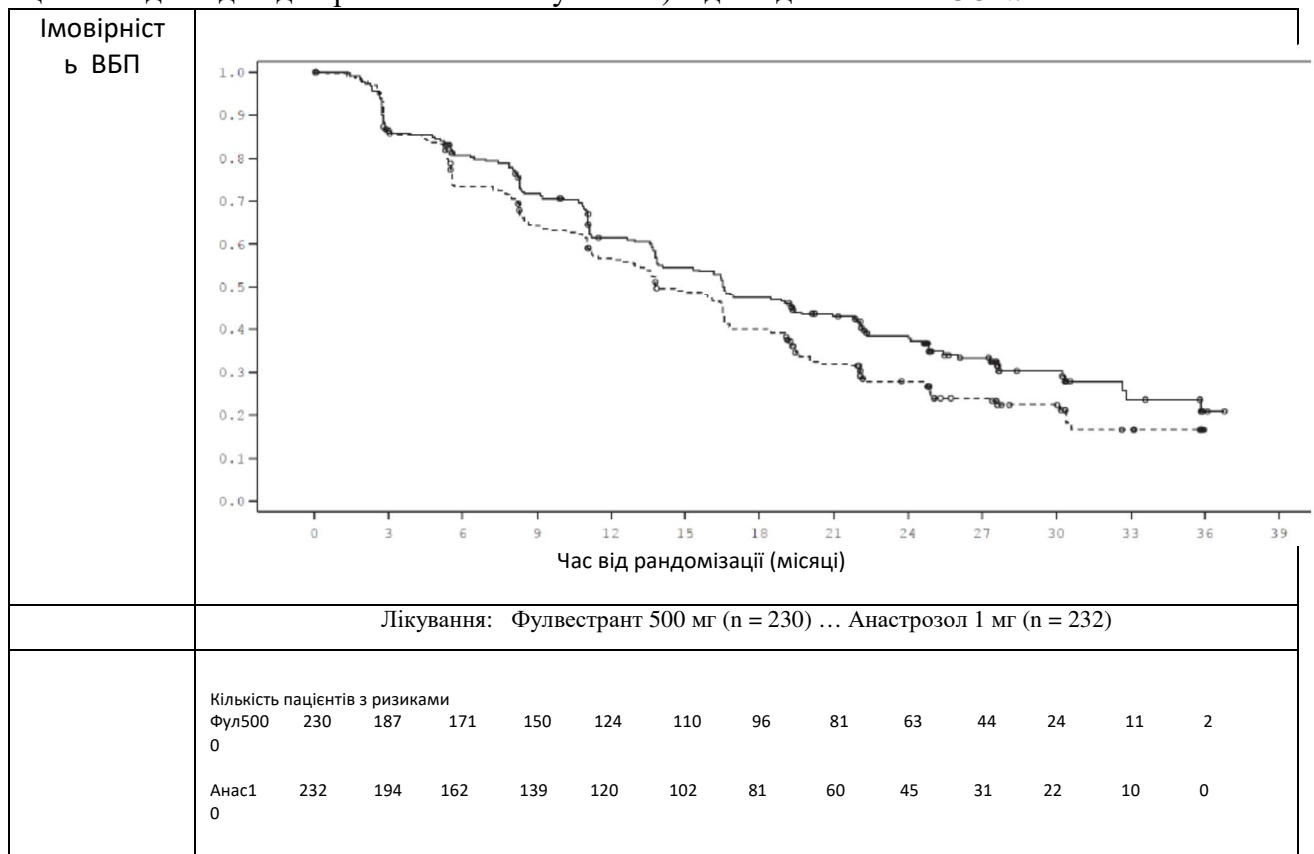
	Фулвестрант 500 мг (n = 230)	Анастрозол 1 мг (n = 232)
ВБП		
Кількість випадків ВБП (%)	143 (62,2 %)	166 (71,6 %)
ВБП ВР (95 % ДІ) та р-значення	ВР = 0,797(0,637–0,999) p = 0,0486	
ВБП в середньому [місяць (95 % ДІ)]	16,6 (13,8, 21,0)	13,8 (12,0, 16,6)
Кількість випадків ЗВ*	67 (29,1 %)	75 (32,3 %)
ЗВ ВР (95% ДІ) та р-значення	ВР = 0,875 (0,629–1,217) p = 0,4277	

ЧОВ**	89 (46,1%)	88(44,9%)
ЧОВ ВР (95 % ДІ) та р-значення	ВР = 1,074 (0,716–1,614) p = 0,7290	
Медіана тривалості відповіді (місяців)	20,0	13,2
ЧКЕ	180 (78,3 %)	172 (74,1 %)
ЧКЕ ВР (95 % ДІ) та р-значення	ВР = 1,253 (0,815–1,932) p = 0,3045	

*(31% обробка) – не фінальний аналіз ЗВ.

**Для пацієнток з вимірюваними проявами хвороби.

Графік 1. Крива ВБП за Капланом – Мейером (оцінка дослідника, вибірка «усі рандомізовані пацієнти відповідно до призначеного лікування») – дослідження FALCON.



Вплив на ендометрій у постменопаузальному періоді

Доклінічні дані свідчать про відсутність стимулюючого впливу фулвестранту на ендометрій у постменопаузальному періоді. Двотижневе дослідження з участю здорових добровольців у постменопаузальному періоді, які отримували етинілестрадіол по 20 мкг на добу, показало, що порівняно з попереднім лікуванням плацебо, попереднє лікування Фулвестрантом у дозі 250 мг призводило до значного зменшення стимулюючого впливу на ендометрій у постменопаузальному періоді за даними ультразвукового вимірювання товщини ендометрія.

Неоад'ювантне лікування тривалістю до 16 тижнів у пацієнтів з раком молочної залози, які отримували лікування або Фулвестрантом у дозі 500 мг або Фулвестрантом у дозі 250 мг, не призводило до клінічно значущих змін у товщині ендометрія, що вказувало на відсутність

агоністичного впливу. На даний час немає доказів небажаного впливу на ендометрій при лікуванні пацієнок з раком молочної залози. Немає доступних даних відносно морфологічної структури ендометрія.

У двох короткострокових дослідженнях (1 і 12 тижнів) з участю пацієнок у пременопаузі з доброякісними гінекологічними захворюваннями між групами лікування фулвестрантом і плацебо не спостерігалось жодних статистично значущих відмінностей у товщині ендометрія, що було підтверджено даними ультразвукового обстеження.

Вплив на кістки

Довгострокові дані стосовно впливу фулвестранту на кістки відсутні. Неоад'ювантне лікування тривалістю до 16 тижнів у пацієнтів з раком молочної залози, які отримували лікування або Фулвестрантом у дозі 500 мг або Фулвестрантом у дозі 250 мг, не призводило до клінічно значущих змін у рівнях сироваткових маркерів кісткового ремоделювання.

Педіатрична популяція

Фулвестрант не показаний для лікування дітей.

У відкритому дослідженні Фази 2 досліджували безпеку, ефективність і фармакокінетику фулвестранту у 30 дівчаток віком від 1 до 8 років з наростаючим передчасним статевим дозріванням, пов'язаним із синдромом Олбрайта – Мак-К'юна – Штернберга (MAS). Діти отримували щомісячно внутрішньом'язово 4 мг/кг фулвестранту. У цьому 12-місячному дослідженні вивчався спектр кінцевих точок щодо ефективності застосування препарату при MAS. Результати дослідження показали зниження частоти вагінальних кровотеч і зниження темпів дозрівання кісткового віку. Мінімальні рівноважні концентрації фулвестранту в дітей у цьому дослідженні узгоджувалися з концентраціями препарату в дорослих (див. розділ «Фармакокінетика»). Жодних нових питань, пов'язаних із безпекою застосування препарату, не виникло у ході проведення цього невеликого дослідження, однак п'ятирічні дані ще не доступні.

Фармакокінетика.

Всмоктування

Після введення Фулвестранту у вигляді внутрішньом'язової ін'єкції пролонгованої дії фулвестрант повільно всмоктується, а максимальна концентрація у плазмі крові (C_{max}) досягається приблизно через 5 днів. При режимі застосування Фулвестранту у дозі 500 мг рівні експозиції рівноважного стану або близького до нього досягаються протягом першого місяця лікування (середнє значення [коефіцієнт варіації (КВ)]: AUC 475 [33,4 %] нг.день/мл, C_{max} 25,1 [35,3 %] нг/мл, C_{min} 16,3 [25,9 %] нг/мл відповідно). У рівноважному стані концентрації фулвестранту у плазмі крові зберігаються у межах відносно вузького діапазону із приблизно триразовою різницею між максимальною та мінімальною концентраціями. Після внутрішньом'язового введення в діапазоні дозування від 50 до 500 мг експозиція є приблизно пропорційною до дози.

Розподіл

Фулвестрант екстенсивно і швидко розподіляється. Значний уявний об'єм розподілу в рівноважному стані (V_{dss}), що становить приблизно від 3 до 5 л/кг, свідчить про переважно екстраваскулярний розподіл. Фулвестрант значною мірою (99 %) зв'язується з білками плазми крові. Головними компонентами зв'язування є фракції ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ), ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) і ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ). Досліджень взаємодії на предмет конкурентного зв'язування білків не проводилось. Роль глобуліну, що зв'язується із статевими гормонами (ГЗСГ), не встановлена.

Біотрансформація

Метаболізм фулвестранту повністю не вивчений, але включає комбінацію чисельних можливих метаболічних шляхів біотрансформації, що є аналогічними до метаболічних шляхів біотрансформації ендогенних стероїдів. Ідентифіковані метаболіти (включаючи метаболіти 17-кетон, сульфон, 3-сульфат, 3- і 17-глюкуронід) в антиестрогенних моделях є або менш активними, або демонструють подібну до фулвестранту активність. Дослідження з використанням препаратів печінки людини та рекомбінантних людських ферментів показують, що CYP3A4 є єдиним ізоферментом P450, що бере участь в окисненні фулвестранту; однак

вважається, що *in vivo* переважають не пов'язані з P450 шляхи. *In vitro* дані свідчать, що фулвестрант не пригнічує ізоферменти CYP450.

Виведення

Фулвестрант виводиться переважно у метаболізованій формі. Основний шлях видалення – з калом, при цьому менше 1 % виводиться із сечею. Фулвестрант має високий кліренс, $11 \pm 1,7$ мл/хв/кг, що свідчить про високий печінковий коефіцієнт екстракції. Кінцевий період напіввиведення ($t_{1/2}$) після внутрішньом'язового введення визначається швидкістю всмоктування та оцінений як 50 днів.

Окремі категорії пацієнтів

При популяційному фармакокінетичному аналізі даних досліджень Фази 3 не виявлено відмінностей у фармакокінетичному профілі фулвестранту з огляду на вік (діапазон від 33 до 89 років), масу тіла (від 40 до 127 кг) або расову належність.

Порушення функції нирок

Ступінь впливу легкого або помірного порушення функції нирок на фармакокінетику фулвестранту не досягає клінічно істотного значення.

Порушення функції печінки

Фармакокінетика фулвестранту оцінювалась у клінічному дослідженні з використанням одноразової дози препарату, проведеному з участю жінок з легким та помірним порушенням функції печінки (клас А та В за Чайлдом – П'ю). Нетривало застосовували високу дозу препарату для внутрішньом'язових ін'єкцій. Порівняно зі здоровими особами у жінок з порушенням функції печінки спостерігалось збільшення AUC майже у 2,5 раза. Очікується, що збільшення експозиції до такої величини у пацієнтів, яким вводиться Фулвестрант, буде добре переноситись. Жінки з тяжким порушенням функції печінки (клас С за Чайлдом – П'ю) не оцінювалися.

Педіатрична популяція

Фармакокінетика фулвестранту оцінювалась у клінічному дослідженні, проведеному з участю 30 дівчаток з наростаючим передчасним статевим дозріванням, пов'язаним із синдромом Олбрайта – Мак-К'юна – Штернберга (див. розділ «Фармакодинаміка»). Педіатричні пацієнти мали вік від 1 до 8 років і отримували внутрішньом'язово фулвестрант у дозі 4 мг/кг щомісяця. Геометрична середня (стандартне відхилення) мінімальна концентрація у рівноважному стані ($C_{min, ss}$) і AUC_{ss} становили 4,2 (0,9) нг/мл і 3680 (1020) нг*год/мл відповідно. Хоча отримані дані обмежені, рівноважні мінімальні концентрації фулвестранту у дітей, імовірно, узгоджуються з такими у дорослих.

Клінічні характеристики.

Показання.

Фулвестрант показаний для лікування раку молочної залози з естроген-позитивними рецепторами, місцевопоширеного або з метастазами у жінок у постменопаузі:

- які раніше не отримували гормональну терапію;
- у разі рецидиву хвороби під час чи після ад'ювантної антиестрогенної терапії або прогресування хвороби під час антиестрогенної терапії.

Протипоказання.

Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин.

Вагітність і лактація (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Тяжка печінкова недостатність (див. розділи «Особливості застосування» і «Фармакокінетика»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Дослідження клінічної взаємодії з мідазоламом (субстратом CYP3A4) продемонструвало, що фулвестрант не пригнічує CYP3A4. Дослідження клінічної взаємодії з рифампіцином (індуктором CYP3A4) та кетоконазолом (інгібітором CYP3A4) не показали клінічно значущих змін у кліренсі фулвестранту. Таким чином для пацієнтів, яким одночасно призначені фулвестрант та інгібітори або індуктори CYP 3A4, корекція дози не потрібна.

Особливості застосування.

Фулвестрант слід з обережністю застосовувати пацієнтам з порушенням функції печінки від легкого до помірного ступеня тяжкості (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Протипоказання» і «Фармакокінетика»).

Фулвестрант слід з обережністю застосовувати пацієнтам з тяжким порушенням функції нирок (кліренс креатиніну менше 30 мл/хв).

Враховуючи внутрішньом'язовий шлях введення, Фулвестрант слід з обережністю застосовувати при лікуванні пацієнтів, хворих на геморагічний діатез, тромбоцитопенію, або тих, які приймають антикоагулянти.

Тромбоемболічні реакції зазвичай спостерігаються у жінок, хворих на прогресуючий рак молочної залози, і були зареєстровані у клінічних дослідженнях Фулвестранту (див. розділ «Побічні реакції»). Це слід враховувати при призначенні Фулвестранту пацієнтам, які входять до групи ризику.

При введенні препарату Фулвестрант повідомляли про реакції, пов'язані з місцем ін'єкції, включаючи ішіас, невралгію, нейропатичний біль та периферичну нейропатію. Через близькість розташування сідничного нерва слід дотримуватися обережності при введенні препарату Фулвестрант у верхній зовнішній квадрант сідничної ділянки (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Побічні реакції»).

Не існує даних довгострокових досліджень щодо впливу фулвестранту на кістки. Через механізм дії фулвестранту існує потенційний ризик розвитку остеопорозу.

Вплив на дослідження естрадіолу за допомогою антитіл

Через структурну подібність фулвестранту та естрадіолу, фулвестрант може впливати на результати досліджень рівня естрадіолу, що проводяться на основі реакції з антитілами, і спричиняти отримання хибно підвищених рівнів естрадіолу.

Педіатрична популяція

Фулвестрант не рекомендується для застосування дітям та підліткам, оскільки його безпеку та ефективність для цієї вікової групи не встановлено (розділ «Фармакодинаміка»).

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Жінки репродуктивного віку

Пацієнткам репродуктивного віку слід рекомендувати використовувати ефективні засоби контрацепції під час лікування.

Вагітність

Фулвестрант протипоказаний у період вагітності (див. розділ «Протипоказання»). Було показано, що фулвестрант проходить через плацентарний бар'єр після одноразового внутрішньом'язового введення препарату у щурів і кролів. Дослідження на тваринах виявили репродуктивну токсичність, включаючи зростання частоти аномалій і смерті плода. Якщо пацієнтка завагітніла у період лікування Фулвестрантом, її слід поінформувати про потенційну небезпеку для плода та потенційний ризик переривання вагітності.

Грудне вигодовування

Під час лікування Фулвестрантом грудне вигодовування слід припинити. Фулвестрант екскретується в молоко у лактуючих щурів. На даний час невідомо, чи виділяється фулвестрант у грудне молоко людини. Враховуючи можливість виникнення у немовлят, які знаходяться на грудному вигодовуванні, серйозних небажаних реакцій, спричинених фулвестрантом, годування груддю протипоказане у період застосування цього лікарського засобу (див. розділ «Протипоказання»).

Фертильність

Вплив Фулвестранту на фертильність у людини не досліджений.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Фулвестрант не впливає або має незначний вплив на здатність керувати транспортними засобами та працювати з механізмами. Однак, оскільки при лікуванні Фулвестрантом повідомлялося про дуже часті випадки астенії, пацієнтам, у яких під час керування транспортними засобами або роботі з механізмами розвинулася ця побічна реакція, слід дотримуватися обережності.

Спосіб застосування та дози.

Дозування

Дорослі жінки (включаючи осіб літнього віку)

Рекомендована доза становить 500 мг з інтервалом один місяць, через 2 тижні після першої ін'єкції вводиться додаткова доза 500 мг.

Окремі категорії пацієнтів

Порушення функції нирок

Для пацієнтів із порушенням функції нирок від легкого до помірного ступеня тяжкості (кліренс креатиніну ≥ 30 мл/хв) коригування дози не потрібно. Ефективність та безпеку лікарського засобу не оцінювали у пацієнтів з тяжким порушенням функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв), тому таким пацієнтам препарат слід застосовувати з обережністю (див. розділ «Особливості застосування»).

Порушення функції печінки

Для пацієнтів з порушенням функції печінки від легкого до помірного ступеня тяжкості коригування дози не потрібно. Однак таким пацієнтам Фулвестрант слід застосовувати з обережністю з огляду на можливе зростання експозиції фулвестранту. Дані щодо пацієнтів з тяжким порушенням функції печінки відсутні (див. розділи «Особливості застосування» і «Фармакокінетика»).

Спосіб застосування

Фулвестрант слід вводити у вигляді двох послідовних, повільних (1-2 хвилини на ін'єкцію), внутрішньом'язових ін'єкцій по 5 мл, по одній у кожен сідничу (сідничну область).

Через близькість розташування сідничного нерва слід дотримуватися обережності при введенні препарату Фулвестрант у верхній зовнішній квадрант сідничної ділянки.

Інструкція з введення

Препарат слід вводити відповідно до місцевих правил проведення внутрішньом'язових ін'єкцій великого об'єму.

ПРИМІТКА. Через близькість розташування сідничного нерва слід дотримуватися обережності при введенні препарату Фулвестрант у верхній зовнішній квадрант сідничної ділянки (див. розділ «Особливості застосування»).

Діти.

Безпека та ефективність Фулвестранту для дітей у віковій категорії від народження до 18 років не встановлені. Доступна на даний час інформація наведена в розділах «Фармакокінетика» і «Фармакодинаміка», однак рекомендацій щодо дозування зробити не можна.

Передозування.

Є окремі повідомлення про випадки передозування Фулвестранту у людей. У разі передозування рекомендується проводити симптоматичне підтримувальне лікування. У дослідженнях на тваринах високі дози фулвестранту не спричиняли інших ефектів крім тих, що прямим або непрямим чином пов'язані з антиестрогенною дією.

Побічні реакції.

Побічними реакціями, про які повідомляється найчастіше, є реакції у місці ін'єкції, астения, нудота та збільшення рівнів печінкових ферментів (АЛТ (аланінамінотрансфераза), АСТ (аспартамінотрансфераза), ЛФ (лужна фосфатаза)).

Наведені далі категорії частоти побічних реакцій були розраховані на підставі даних групи лікування препаратом Фулвестрант 500 мг з об'єднаного аналізу безпеки досліджень, де порівнювалися Фулвестрант 500 мг та Фулвестрант 250 мг [CONFIRM (дослідження

D6997C00002), FINDER 1 (дослідження D6997C00004), FINDER 2 (дослідження D6997C00006) та NEWEST (дослідження D6997C00003)], або ж з окремого дослідження FALCON (дослідження D6997C00001), в якому порівнювалися Фулвестрант 500 мг та анастрозол 1 мг. Якщо частота побічних реакцій у об'єднаному аналізі безпеки та у FALCON відрізнялася, то брали найвищу частоту. Частота у наведеній таблиці була визначена на підставі даних щодо усіх повідомлених побічних реакцій, незалежно від оцінки дослідником причинного зв'язку.

Наведені нижче побічні реакції класифіковані за частотою та класами систем органів. Частоту визначено таким чином: дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$). У межах групи за частотою побічні реакції зазначені у порядку зменшення їхньої серйозності.

Таблиця 2. Побічні реакції на препарат.

Побічні реакції, класифіковані відповідно до частоти і класу систем органів		
Інфекції та інвазії	Часто	Інфекції сечовивідних шляхів
З боку імунної системи	Дуже часто	Реакції гіперчутливості ^c
	Нечасто	Анафілактичні реакції
З боку метаболізму та харчування	Часто	Анорексія ^a
З боку нервової системи	Часто	Головний біль
З боку судин	Дуже часто	Припливи ^c
	Часто	Венозна тромбоемболія ^a
З боку травного тракту	Дуже часто	Нудота
	Часто	Блювання, діарея
З боку печінки та жовчовивідних шляхів	Дуже часто	Підвищення рівнів печінкових ферментів (АЛТ, АСТ, ЛФ) ^a
	Часто	Підвищення рівнів білірубину ^a
	Нечасто	Печінкова недостатність ^{c, f} , гепатит ^f , підвищення рівнів ГГТ ^f
З боку шкіри та підшкірної клітковини	Дуже часто	Висип ^c
З боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини	Дуже часто	Біль у суглобах та скелетних м'язах ^d
	Часто	Біль у спині ^a
З боку репродуктивної системи та молочних залоз	Часто	Вагінальна кровотеча ^c
	Нечасто	Вагінальний кандидоз ^f , лейкорея ^f ,
Загальні розлади та стани у місці введення препарату	Дуже часто	Астенія, ^a реакції у місці ін'єкції ^b
	Часто	Периферична нейропатія ^e , ішіас ^e
	Нечасто	Геморагії у місці ін'єкції ^f , гематоми у місці ін'єкції ^f , невралгія ^{c, f} ,
З боку крові та лімфатичної системи	Часто	Зниження кількості тромбоцитів ^e

^a Включено побічні реакції на препарат, для яких зв'язок із Фулвестрантом не може бути встановлений через основне захворювання.

^b Термін «реакції у місці ін'єкції» не включає в себе терміни «геморагії у місці ін'єкції» і «гематома у місці ін'єкції», «ішіас», «невралгія», «периферична нейропатія».

^c Реакція не спостерігалася у великих клінічних дослідженнях (CONFIRM, FINDER 1, FINDER 2, NEWEST).

Частота була розрахована з використанням верхньої межі 95 % довірчого інтервалу для оцінки точки. Вона розраховувалася як 3/560 (де 560 – це кількість пацієнтів у великих клінічних дослідженнях), що відповідає частоті категорії «нечасто».

^d Включає артралгію та менш часто – м'язово-кістковий біль, міалгію та біль у кінцівках.

^e Мають місце деякі відмінності між частотою побічних реакцій у відповідних категоріях щодо органів та систем органів у дослідженні з безпеки та дослідженні FALCON.

^f Небажані реакції не спостерігали в дослідженні FALCON.

Опис окремих побічних реакцій.

Наведений опис базується на аналізі безпеки групи з 228 пацієнток, які отримали щонайменше 1 дозу фулвестранту, та групи з 232 пацієнток, які отримали щонайменше 1 дозу анастрозолу в дослідженні Фази 3 FALCON.

Біль у суглобах та кістково-м'язовий біль.

За даними дослідження FALCON, кількість пацієнтів, що повідомили про біль у суглобах та кістково-м'язовий біль, становила 65 (31,2 %) та 48 (24,1 %) при прийомі фулвестранту та анастрозолу відповідно. Із 65 пацієнток, які отримували Фулвестрант, 40 % (26/65) пацієнток відмічали суглобовий та кістково-м'язовий біль впродовж першого місяця лікування, 66 % (43/65) пацієнток – впродовж перших 3 місяців лікування. Жоден з пацієнтів не повідомляв про випадки ступеня ≥ 3 за СТСАЕ або про випадки, що потребували зниження дози препарату, тимчасового припинення прийому або відміни лікування препаратом у зв'язку з цими побічними реакціями.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Важливо повідомляти про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу. Це дозволяє продовжувати контроль за співвідношенням користь/ризик при застосуванні лікарського засобу. Медичних працівників просять повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі від 2 до 8 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Зберігати в умовах захисту від світла.

Несумісність.

Оскільки дослідження сумісності відсутні, цей лікарський засіб не слід змішувати з іншими лікарськими засобами.

Категорія відпуску.

За рецептом.