

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

ЭРИБУЛИН-ПРОМОМЕД, 0,5 мг/мл, раствор для внутривенного введения

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: эрибулин.

1 мл раствора для внутривенного введения содержит 0,5 мг эрибулина мезилата.

Каждый флакон объемом 2 мл содержит 1 мг эрибулина мезилата.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: этиловый спирт 95 % (Этанол) (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для внутривенного введения.

Прозрачная бесцветная жидкость.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Препарат показан для применения у взрослых пациентов:

- с местно-распространенным или метастатическим раком молочной железы, получившим ранее не менее одного режима химиотерапии по поводу распространенного заболевания. Предшествующая терапия должна включать антрациклины и таксаны в адъювантном режиме или в условиях метастатической формы заболевания, за исключением тех пациентов, которым не могли назначаться данные препараты;
- с неоперабельной липосаркомой, получившим ранее химиотерапию антрациклинами по поводу распространенного или метастатического заболевания (за исключением тех пациентов, которым не могли назначаться данные препараты).

4.2. Режим дозирования и способ применения

Лечение препаратом ЭРИБУЛИН-ПРОМОМЕД следует проводить только под контролем врача, имеющего соответствующий опыт применения цитотоксических лекарственных препаратов.

Противорвотные средства, включая, глюкокортикостероиды рекомендуются в случае возникновения у пациента тошноты и рвоты.

Режим дозирования

Рекомендуемая доза препарата ЭРИБУЛИН-ПРОМОМЕД составляет $1,4 \text{ мг/м}^2$ в 1-й и 8-й дни каждого 21-дневного цикла.

Отсрочка введения очередной дозы в ходе терапии

Введение препарата ЭРИБУЛИН-ПРОМОМЕД в 1-й или 8-й день цикла терапии необходимо отложить при наличии какого-либо из следующих состояний:

- Абсолютное число нейтрофилов (АЧН) $< 1 \times 10^9/\text{л}$;
- Количество тромбоцитов $< 75 \times 10^9/\text{л}$;
- Негематологическая токсичность 3 или 4 степени.

Введение препарата ЭРИБУЛИН-ПРОМОМЕД на 8-й день цикла может быть отложено максимум на 1 неделю.

– Если к 15-му дню токсические проявления не разрешились или их выраженность не уменьшилась до 2 степени и менее, введение очередной дозы препарата следует пропустить.

– В случае разрешения или снижения выраженности токсических проявлений до 2-ой степени или ниже к 15-му дню, препарат ЭРИБУЛИН-ПРОМОМЕД должен вводиться в сниженной дозе, при этом проведение следующего цикла лечения должно быть начато не ранее чем через 2 недели.

Снижение дозы в ходе лечения

Рекомендации по расчету дозы при возобновлении терапии приведены в таблице 1.

Таблица 1. Рекомендации по расчету дозы

Нежелательные реакции после предыдущего введения препарата ЭРИБУЛИН-ПРОМОМЕД	Рекомендуемая доза
<i>Гематологические:</i>	
Нейтропения $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$, продолжительностью более 7 дней	$1,1 \text{ мг/м}^2$
Нейтропения $< 1 \times 10^9/\text{л}$, осложненная лихорадкой или инфекцией	
Тромбоцитопения $< 25 \times 10^9/\text{л}$	
Тромбоцитопения $< 50 \times 10^9/\text{л}$, осложненная кровотечением или требующая переливания крови/тромбоцитарной массы	
<i>Негематологические:</i>	
Любые нежелательные реакции 3 или 4 степени в предыдущем цикле	

Рецидив любой из вышеуказанных гематологических или негематологических нежелательных реакций:	
Несмотря на снижение дозы до 1,1 мг/м ²	0,7 мг/м ²
Несмотря на снижение дозы до 0,7 мг/м ²	Прекращение терапии препаратом ЭРИБУЛИН-ПРОМОМЕД

После снижения дозы эрибулина ее обратное повышение в последующих циклах не рекомендуется.

Применение у пациентов с печеночной недостаточностью

Нарушение функции печени, связанное с образованием метастазов

Рекомендуемая доза препарата ЭРИБУЛИН-ПРОМОМЕД для пациентов с легкой печеночной недостаточностью (класс А по Чайлд-Пью) составляет 1,1 мг/м² внутривенно в течение 2–5 минут в 1-й и 8-й дни 21-дневного лечебного цикла. Рекомендуемая доза препарата ЭРИБУЛИН-ПРОМОМЕД для пациентов с печеночной недостаточностью средней степени тяжести (класс В по Чайлд-Пью) составляет 0,7 мг/м² внутривенно в течение 2–5 минут в 1-й и 8-й дни 21-дневного цикла терапии.

Применение эрибулина у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (класс С по Чайлд-Пью) не изучалось, но ожидается, что может потребоваться более значительное снижение дозы препарата ЭРИБУЛИН-ПРОМОМЕД.

Нарушение функции печени, связанное с циррозом:

Применение препарата у данной группы пациентов не изучалось. Вышеприведенные дозы могут применяться для пациентов с печеночной недостаточностью легкой и средней степени тяжести, при условии тщательного мониторинга, т.к. может потребоваться дальнейшее снижение дозы.

Применение у пациентов с почечной недостаточностью

У некоторых пациентов с почечной недостаточностью средней или тяжелой степени тяжести (клиренс креатинина (КК) <50 мл/мин) может наблюдаться увеличение экспозиции эрибулина и, как следствие, может потребоваться снижение начальной дозы. Для всех пациентов с почечной недостаточностью рекомендуются дополнительные меры предосторожности и мониторинг побочных явлений.

Применение у лиц пожилого возраста

Специальных рекомендаций для лиц пожилого возраста по изменению дозы не предусмотрено.

Дети

Применение препарата у детей и подростков по показанию «рак молочной железы» не предусмотрено.

Безопасность и эффективность эрибулина у пациентов моложе 18 лет с саркомами мягких тканей к настоящему моменту не оценивалась.

Способ применения

Меры предосторожности, принимаемые перед применением препарата или при обращении с ним

Информация по работе с цитотоксическими препаратами приведена в разделе 6.6.

Препарат ЭРИБУЛИН-ПРОМОМЕД предназначен для внутривенного введения. Назначенная доза вводится в течение 2–5 минут. Перед введением следует обеспечить хороший доступ к периферическим венам или к центральной вене. Препарат ЭРИБУЛИН-ПРОМОМЕД не оказывает раздражающего или некротизирующего действия в месте введения. В случае экстравазации лечение должно быть симптоматическим. Инструкции по разведению лекарственного препарата перед применением см. в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к эрибулину или любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Беременность и период грудного вскармливания (см. раздел 4.6).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Использование в комбинациях

Установлено, что применение эрибулина в комбинации с анти-HER2 терапией и капецитабином является безопасным.

Гематологические

Миелосупрессия является дозозависимой и, в первую очередь, выражается в виде нейтропении (см. раздел 4.8). У каждого пациента перед введением любой дозы препарата ЭРИБУЛИН-ПРОМОМЕД следует провести клинический анализ крови. Лечение препаратом ЭРИБУЛИН-ПРОМОМЕД можно начинать только при АЧН выше $1,5 \times 10^9/\text{л}$ и числе тромбоцитов выше $100 \times 10^9/\text{л}$.

Менее чем у 5 % пациентов, получавших эрибулин, наблюдалась фебрильная нейтропения (см. раздел 4.8). При развитии у пациента фебрильной нейтропении, а также при тяжелой нейтропении или тромбоцитопении, следует скорректировать лечение в соответствии с рекомендациями, приведенными в разделе 4.2.

При активности АЛТ или АСТ, превышающей верхнюю границу нормы более чем втрое, у пациента повышается риск развития нейтропении 4 степени и фебрильной нейтропении. При значениях билирубина, превышающих верхнюю границу нормы более чем в полтора раза, также повышается риск развития нейтропении 4 степени и

фебрильной нейтропении, хотя данные, подтверждающие эту зависимость, ограничены. Сообщалось о случаях фебрильной нейтропении, нейтропенического сепсиса, сепсиса и септического шока с летальным исходом.

При тяжелой нейтропении по решению лечащего врача и в соответствии с действующими рекомендациями может быть назначен гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ) или его аналог.

Периферическая нейропатия

Следует вести постоянное наблюдение за возможными признаками периферической моторной или сенсорной нейропатии у пациентов.

Развитие тяжелой периферической нейропатии требует задержки введения или уменьшения дозы. Пациенты с предшествующей периферической нейропатией более чем 2 степени тяжести не включались в клинические исследования. Тем не менее, у пациентов с предшествующей нейропатией 1 или 2 степени тяжести не наблюдался больший риск развития новых или ухудшения уже имеющихся ее симптомов в сравнении с пациентами, включенными в исследование без данного состояния.

Удлинение интервала QT

В неконтролируемом открытом исследовании ЭКГ на 26 пациентах, удлинение интервала QT отмечалось на 8-й день, независимо от концентрации эрибулина и при нормальных значениях интервала в 1-й день. На фоне лечения препаратом ЭРИБУЛИН-ПРОМОМЕД мониторинг ЭКГ рекомендуется проводить у пациентов с сердечной недостаточностью и брадиаритмиями, а также при одновременном приеме лекарственных средств, удлиняющих интервал QT (в том числе антиаритмических IA и III классов). До начала лечения препаратом ЭРИБУЛИН-ПРОМОМЕД рекомендуется устранить электролитный дисбаланс (например, гипокалиемию, гипомagneмию), а на фоне лечения мониторировать содержание этих электролитов в крови.

Не рекомендуется назначать препарат ЭРИБУЛИН-ПРОМОМЕД пациентам, имеющим синдром врожденного удлинения интервала QT.

Вспомогательные вещества

ЭРИБУЛИН-ПРОМОМЕД содержит небольшое количество этанола (алкоголя) менее чем 100 мг на дозу.

4.5. Взаимодействия с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Эрибулин преимущественно (до 70 %) экскретируется с желчью. Транспортный белок, отвечающий за этот процесс, не выявлен. Эрибулин не является субстратом белка резистентности рака молочной железы (BCRP), белков-переносчиков органических

анионов (OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3), белков множественной лекарственной резистентности (MRP2, MRP4) и транспортного белка желчных кислот (BSEP).

Лекарственных взаимодействий с ингибиторами и индукторами изофермента CYP3A4 не ожидается. Клинически значимых различий в экспозиции эрибулина (AUC и C_{max}) при его применении совместно с кетоконазолом (ингибитором изофермента CYP3A4 и Р-гликопротеина) и рифампицином (индуктором изофермента CYP3A4) не наблюдалось.

Влияние эрибулина на фармакокинетику других лекарственных средств

Согласно исследованиям *in vitro*, эрибулин может быть слабым ингибитором изофермента CYP3A4. Данные *in vivo* не доступны. При одновременном применении с лекарственными средствами, обладающими узким терапевтическим диапазоном и метаболизирующимися преимущественно изоферментом CYP3A4 (например, алфентанил, циклоспорин, эрготамин, фентанил, пимозид, хинидин, сиролимус, такролимус) следует проявлять осторожность и вести наблюдение за нежелательными явлениями.

Эрибулин не оказывает ингибирующего действия на изоферменты CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 в терапевтическом диапазоне концентраций.

В клинически значимых концентрациях эрибулин не оказывал ингибирующего действия на транспортную активность BCRP, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, OATP1B1 и OATP1B3.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом (контрацепция у мужчин и женщин)

Женщины с детородным потенциалом должны быть проинформированы о необходимости предохранения от беременности при использовании ими или их партнерами препарата ЭРИБУЛИН-ПРОМОМЕД, а также об обязательном применении эффективных методов контрацепции в период лечения препаратом и в течение 3 месяцев после его завершения.

Беременность

Данных о применении эрибулина у беременных нет. В доклинических исследованиях эрибулин оказывал эмбриотоксическое, фетотоксическое и тератогенное действие. Эрибулин не следует применять при беременности.

Лактация

Данных о проникновении эрибулина или его метаболитов в грудное молоко человека или животных нет. Поскольку риск для новорожденных и грудных детей не может быть исключен, препарат ЭРИБУЛИН-ПРОМОМЕД не следует применять в период грудного

вскармливания.

Фертильность

В доклинических исследованиях наблюдалась тестикулярная токсичность эрибулина. До начала лечения пациентам мужского пола следует обратиться за консультацией по поводу консервации спермы, поскольку при лечении эрибулином существует вероятность развития необратимого бесплодия.

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

При приеме препарата ЭРИБУЛИН-ПРОМОМЕД могут наблюдаться такие побочные эффекты как усталость или головокружение, которые могут оказывать слабое или умеренное воздействие на возможность управлять автомобилем или работать с механизмами. Пациентов следует информировать о том, что при проявлении чувства усталости или головокружения им нельзя управлять автомобилем или работать с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

К наиболее часто встречающимся нежелательным реакциям при терапии эрибулином относят подавление функции костного мозга, выражающееся в нейтропении, лейкопении, анемии и тромбоцитопении с сопутствующими инфекциями. Также сообщалось о новых проявлениях или ухудшении ранее имевшейся периферической нейропатии. Гастроинтестинальная токсичность, проявляющаяся в виде анорексии, тошноты, рвоты, диареи, запоров и стоматита также относится к побочным эффектам при терапии эрибулином. Прочие побочные эффекты включают утомляемость, алопецию, повышение активности печеночных ферментов, сепсис и мышечно-скелетную боль.

Профиль безопасности комбинации эрибулина с трастузумабом или капецитабином соответствует известному профилю безопасности каждого из данных препаратов в отдельности.

Табличное резюме нежелательных реакций

В таблице 2 представлена частота возникновения нежелательных реакций, наблюдаемых у пациентов с раком молочной железы и саркомами мягких тканей, которые получали рекомендованную дозу эрибулина в монотерапии в клинических исследованиях Фазы II и III.

Для обозначения частоты нежелательных явлений используется следующая классификация: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, но

<1/100), редко ($\geq 1/10000$, но <1/1000), очень редко (<1/10000), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно). В пределах каждой группы побочные эффекты представлены в порядке убывания частоты. Если применимо, приведены общая и суммарная по побочным эффектам 3 и 4 степени частота встречаемости.

Таблица 2. Нежелательные реакции, наблюдавшиеся при применении эрибулина.

Очень часто	Часто	Нечасто	Редко или частота неизвестна
<i>Инфекции и инвазии</i>			
	Инфекция мочевыводящих путей (8,5 %) (G3/4 0,7 %), пневмония (1,6 %) (G3/4 1,0 %), кандидоз полости рта, герпес слизистой оболочки полости рта, инфекция верхних дыхательных путей, назофарингит, ринит, опоясывающий лишай	Сепсис (0,5 %) (G3/4 0,5 %) ^a , нейтропенический сепсис (0,2 %) (G3/4 0,2 %), септический шок (0,2 %) (G3/4 0,2 %) ^a	
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>			
Нейтропения (53,6 %) (G3/4 46,0 %), лейкопения (27,9 %) (G3/4 17,0 %), анемия (21,8 %) (G3/4 3,0 %).	Лимфопения (5,7 %) (G3/4 2,1 %), фебрильная нейтропения (4,5 %) (G3/4 4,4 %) ^a , тромбоцитопения (4,2 %) (G3/4 0,7 %)		*Диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови ^b
<i>Нарушения метаболизма и питания</i>			
Снижение аппетита (22,5 %) (G3/4 0,7 %) ^d ;	Гипокалиемия (6,8 %) (G3/4 2,0 %), гипомагниемия		

	(2,8 %) (G3/4 0,3 %), обезвоживание (2,8 %) (G3/4 0,5 %) ^d , гипергликемия, гипофосфатемия, гипокальциемия		
<i>Психические нарушения</i>			
	Бессонница, депрессия		
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>			
Периферическая нейропатия ^c (35,9 %) (G3/4 7,3 %), головная боль (17,5 %) (G3/4 0,7 %)	Дистевзия, головокружение (9,0 %) (G3/4 0,4 %) ^d , гипестезия, летаргия, нейротоксичность		
<i>Нарушения со стороны органа зрения</i>			
	Повышение слезоотделения (5,8 %) (G3/4 0,1 %) ^d , конъюнктивит		
<i>Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта</i>			
	Вертиго, звон в ушах		
<i>Нарушения со стороны сердца</i>			
	Тахикардия		
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>			
	«Приливы», тромбоэмболия легочной артерии (1,3 %) (G3/4 1,1 %) ^a	Тромбоз глубоких вен	
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>			
Диспноэ (15,2 %) (G3/4 3,5 %) ^a , кашель (15,0 %) (G3/4 0,5 %) ^d	Орофарингеальна я боль, носовое кровотечение, ринорея	Интерстициальн ые заболевания легких (0,2 %) (G3/4 0,1 %)	

<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>			
Тошнота (35,7 %) (G3/4 1,1 %) ^d , запор (22,3 %) (G3/4 0,7 %) ^d , диарея (18,7 %) (G3/4 0,8 %), рвота (18,1 %) (G3/4 1,0 %)	Боль в животе, стоматит (11,1 %) (G3/4 1,0 %) ^d , сухость ротовой полости, диспепсия (6,5 %) (G3/4 0,3 %) ^d , гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, вздутие живота	Изъязвление слизистой оболочки ротовой полости, панкреатит	
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>			
	Повышение активности аспартата минотрансферазы (АСТ) (7,7 %) (G3/4 1,4 %) ^d , повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) (7,6 %) (G3/4 1,9 %) ^d , повышение активности гаммаглутамилтрансферазы (1,7 %) (G3/4 0,9 %) ^d , гипербилирубинемия (1,4 %) (G3/4 0,4 %)	Гепатотоксичность (0,8 %) (G3/4 0,6 %)	
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>			
Алопеция	Сыпь (4,9 %) (G3/4 0,1 %), зуд (3,9 %) (G3/4 0,1 %) ^d , поражение ногтей, ночная потливость, сухость кожи, эритема, гипергидроз, ладонно-	Ангионевротический отек	** Синдром Стивенса Джонсона/токсический эпидермальный некролиз ^b

	подошвенная эритродизестезия (1,0 %) (G3/4 0,1 %)		
<i>Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани</i>			
Артралгия и миалгия (20,4 %) (G3/4 1,0 %), боль в спине (12,8 %) (G3/4 1,5 %), боль в конечностях (10,0 %) (G3/4 0,7 %)d	Боль в костях (6,7 %) (G3/4 1,2 %), мышечный спазм (5,3 %) (G3/4 0,1 %)d, мышечно- скелетная боль и боль в груди, мышечная слабость		
<i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i>			
	Дизурия	Гематурия, протеинурия, почечная недостаточность	
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>			
Утомляемость/асте ния (53,2 %) (G3/4 7,7 %), лихорадка (21,8 %) (G3/4 0,7 %)	Воспаление слизистых оболочек (6,4 %) (G3/4 0,9 %)d, периферический отек, боль, озноб, боль в груди, гриппоподобный синдром		
<i>Лабораторные и инструментальные данные</i>			
Снижение массы тела (11,4 %) (G3/4 0,4 %)d			

a- Включая случаи 5-ой степени.

b- Спонтанные сообщения.

c- Включая термины: периферическая нейропатия, периферическая моторная нейропатия, полинейропатия, парестезия, периферическая сенсорная нейропатия, периферическая сенсомоторная нейропатия и демиелинизирующая полинейропатия.

d- Только степень 3.

* Редко.

** Частота неизвестна.

В целом, эрибулин имеет схожий профиль безопасности при применении при раке молочной железы и при саркомах мягких тканей.

Описание отдельных нежелательных реакций

Нейтропения

Наблюдавшаяся нейтропения была обратимой и некумулятивной. Среднее время до ожидаемого минимума числа нейтрофилов (надир) составляло 13 дней, а среднее время до восстановления после тяжелой нейтропении ($ACH < 0,5 \times 10^9$ %) составило 8 дней.

В исследовании EMBRACE снижение числа нейтрофилов до значений $< 0,5 \times 10^9$ /л, длящееся более 7 дней, встречалось в 13 % случаев.

При саркомах мягких тканей сообщения о нейтропении, возникшей в ходе лечения, встречались реже (37,4 % случаев), чем при раке молочной железы (57,9 % случаев).

Всего нейтропения вместе с патологически измененными нейтрофилами встречалась с частотой 76 % и 84,3 % соответственно. Медиана длительности терапии составила 12,0 недель для пациентов с саркомами мягких тканей и 15,9 недель для пациентов с раком молочной железы.

Сообщалось о случаях фебрильной нейтропении, нейтропенического сепсиса, сепсиса и септического шока с летальным исходом. Среди 1963 пациентов с саркомами мягких тканей и раком молочной железы, получавших эрибулин в рекомендованных дозах в ходе клинических исследований, наблюдалось по одному летальному случаю нейтропенического сепсиса (0,1 %) и фебрильной нейтропении (0,1 %), а также 3 летальных случая сепсиса (0,2 %) и один случай септического шока (0,1 %).

При тяжелой нейтропении по решению лечащего врача и в соответствии с действующими рекомендациями может быть назначен Г-КСФ или его аналог. В двух клинических исследованиях фазы 3 (Исследование 305 и 301) Г-КСФ получали 18 % и 13 % пациентов соответственно. В исследовании фазы 3 у пациентов с саркомами мягких тканей Г-КСФ получали 26 % пациентов.

Нейтропения приводила к прекращению участия в исследовании менее 1 % пациентов, получающих эрибулин.

Диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови

Сообщалось о случаях развития диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, обычно ассоциированного с нейтропенией и/или сепсисом.

Периферическая нейропатия

Среди 1559 пациентов с раком молочной железы наиболее частым побочным явлением, приводящим к отмене терапии эрибулином, была периферическая нейропатия (3,4 %). Медиана до появления периферической нейропатии 2 степени составила 12,6 недель

(после 4 циклов). У 2 из 404 пациентов с саркомами мягких тканей периферическая нейропатия привела к отмене терапии эрибулином. Медиана до появления периферической нейропатии 2 степени составила 18,4 недель.

Развитие периферической нейропатии степени 3 и 4 возникало у 7,4 % пациентов с раком молочной железы и у 3,5 % пациентов с саркомами мягких тканей. В клинических исследованиях было показано, что у пациентов с нейропатией, имевшейся до начала терапии эрибулином, не было большого риска развития новых или ухудшения уже имеющихся ее симптомов, в отличие от пациентов, не имевших периферической нейропатии до начала терапии.

У пациентов с раком молочной железы с предшествующей периферической нейропатии 1 или 2 степени частота возникновения периферической нейропатии 3 степени при лечении эрибулином составила 14 %.

Гепатотоксичность

У некоторых пациентов наблюдалось увеличение активности печеночных ферментов в начале лечения эрибулином (чаще всего в 1–2 циклах). Хотя это происходило, скорее всего, вследствие адаптации печени к лечению эрибулином, о гепатотоксичности также сообщалось.

Прочие особые популяции

Пациенты пожилого возраста

Среди 1559 пациентов с раком молочной железы, получавших эрибулин в рекомендованных дозах, 283 (18,2 %) были старше 65 лет. В исследовании на 404 пациентах с саркомами, 90 пациентов (22,3 %), получавших эрибулин, были старше 65 лет. Профиль безопасности эрибулина у пожилых пациентов (старше 65 лет) аналогичен профилю безопасности препарата у более молодой популяции, за исключением утомляемости и астении, которые усиливались с возрастом. Специальных рекомендаций по снижению дозы у пожилых пациентов нет.

Пациенты с печеночной недостаточностью

При активности АЛТ или АСТ, превышающей верхнюю границу нормы более чем втрое, у пациента повышается риск развития нейтропении 4 степени и фебрильной нейтропении. При значениях билирубина, превышающих верхнюю границу нормы более чем в полтора раза, также повышается риск развития нейтропении 4 степени и фебрильной нейтропении, хотя данные, подтверждающие эту зависимость, ограничены.

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 сообщений о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза:

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (РОСЗДРАВНАДЗОР)

109074, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, строение 1

Тел.: +7 (499) 578-02-63

Многоканальный тел.: +7 (499) 578-06-70

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Адрес в интернете: www.roszdravnadzor.gov.ru

4.9. Передозировка

Симптомы

В одном из случаев передозировки пациенту ошибочно было введено 8,6 мг эрибулина (примерно в 4 раза выше запланированной дозы), в результате чего развилась реакция гиперчувствительности 3 степени на 3-й день и нейтропения 3 степени – на 7-й.

Обе нежелательные реакции разрешились при помощи поддерживающей терапии.

Лечение

Антидот при передозировке препаратом ЭРИБУЛИН-ПРОМОМЕД неизвестен.

В случае передозировки рекомендуется постоянное наблюдение за пациентом и использование симптоматической терапии.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Противоопухолевые средства; другие противоопухолевые средства.

Код АТХ: L01XX41

Механизм действия

Эрибулин относится к ингибиторам динамики микротрубочек, принадлежащим к галихондриновой группе противоопухолевых средств. По своей структуре препарат представляет собой упрощенный синтетический аналог галихондрина В, натурального вещества, выделенного из морской губки *Halichondria okadai*.

Эрибулин тормозит фазу роста микротрубочек, не влияя на фазу укорачивания, что приводит к формированию тубулиновых агрегатов, не обладающих функциональной

активностью. Противоопухолевое действие эрибулина реализуется через тубулин-опосредованный антимитотический механизм, ведущий к блокаде клеточного цикла в фазах G₂/M и нарушению формирования митотических веретен, что, в итоге, приводит к апоптотической гибели клетки в результате длительной необратимой блокировки митоза.

Эрибулин также влияет на микроокружение опухоли и ее фенотип с помощью механизмов, которые не связаны с его антимитотическим эффектом. Эти дополнительные эффекты эрибулина включают: (I) ремоделирование сосудистого русла опухоли, при котором улучшается перфузия центральной части опухоли и снижается ее гипоксия, и (II) фенотипический переход более агрессивных мезенхимальных фенотипов в менее агрессивные эпителиальные посредством инверсии эпителиально-мезенхимального перехода.

Клиническая эффективность

Рак молочной железы

Эффективность эрибулина при лечении местно-распространенного или метастатического рака молочной железы была подтверждена в двух рандомизированных сравнительных исследованиях третьей фазы с участием более 1800 пациентов, в которых конечными точками оценки эффективности были общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования.

Саркомы мягких тканей

Эффективность эрибулина при лечении сарком мягких тканей была подтверждена в ходе двух исследований второй фазы и одного рандомизированного исследования третьей фазы в сравнении с дакарбазином с участием 452 пациентов с местно-распространенными неоперабельными и/или метастатическими саркомами мягких тканей одного из следующих подтипов – лейомиосаркома или липосаркома. Конечной точкой оценки эффективности была общая выживаемость.

Применение в комбинации

Применение эрибулина в комбинации с трастузумабом и капецитабином изучено в ходе двух исследований второй фазы.

5.2. Фармакокинетические свойства

Распределение

Фармакокинетика эрибулина характеризуется быстрой фазой распределения, сменяемой продолжительной фазой выведения с конечным периодом полувыведения (T_{1/2}), в среднем, около 40 ч. Препарат имеет большой объем распределения (в среднем от 43 до 114 л/м²). Эрибулин слабо связывается с белками плазмы. При концентрациях в плазме

человека от 100 до 1000 нг/мл, доля связанного с белками плазмы эрибулина составляет от 49 % до 65 %.

Биотрансформация

После введения пациентам ^{14}C -меченного эрибулина, фракция неизмененного препарата в плазме была подавляющей. Концентрации метаболитов соответствовали менее 0,6 % исходного эрибулина, подтверждая тот факт, что значимых метаболитов эрибулина в организме человека не образуется.

Элиминация

Эрибулин обладает низким значением клиренса (в среднем, варьирующимся от 1,16 до 2,42 л/ч/м²). При еженедельном введении эрибулина значимой кумуляции не наблюдается. Фармакокинетические параметры эрибулина не зависят от дозы или времени в интервале от 0,22 до 3,53 мг/м².

Выводится эрибулин, главным образом, с желчью. Транспортный белок, отвечающий за экскрецию препарата с желчью, в настоящее время неизвестен. Доклинические исследования указывают на участие в этом процессе Р-гликопротеина. Однако показано, что в клинически значимых концентрациях эрибулин не является ингибитором Р-гликопротеина *in vitro*.

In vivo сопутствующее введение кетоконазола, являющегося ингибитором Р-гликопротеина, не оказывает влияния на фармакокинетические параметры эрибулина (AUC и C_{max}).

Исследования *in vitro* показали, что эрибулин не является субстратом транспортера органических катионов (OCT1).

После введения пациентам ^{14}C -меченного эрибулина примерно 82 % дозы выводилось кишечником и 9 % – почками, что говорит о том, что почечный клиренс не является значимым путем выведения препарата. Большую часть радиоактивной метки в кале и моче представлял неизмененный эрибулин.

Печеночная недостаточность

Оценка фармакокинетики эрибулина у пациентов с печеночной недостаточностью легкой (класс А по Чайлд-Пью) или средней (класс В по Чайлд-Пью) степени тяжести, связанной с образованием метастазов в печени, по сравнению с пациентами с нормальной функцией печени (n=6), показала, что экспозиция эрибулина в первых двух группах пациентов была выше, соответственно, в 1,8 и 3 раза.

Применение эрибулина в дозе 1,1 мг/м² у пациентов с легкой печеночной недостаточностью и в дозе 0,7 мг/м² – у пациентов с печеночной недостаточностью средней степени тяжести обеспечивало примерно ту же экспозицию, что и при

применении 1,4 мг/м² у пациентов с нормальной функцией печени.

Применение эрибулина у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (класс С по Чайлд-Пью), а также с печеночной недостаточностью, связанной с циррозом, не изучалось.

Почечная недостаточность

У некоторых пациентов с почечной недостаточностью средней и тяжелой степени тяжести наблюдалось увеличение экспозиции эрибулина с высокой степенью вариабельности. Фармакокинетика эрибулина у пациентов с нормальной функцией почек (КК >80 мл/мин), с почечной недостаточностью средней (КК 30–50 мл/мин) и тяжелой (КК 15–30 мл/мин) степени тяжести изучалась в исследовании Фазы I. Величина КК оценивалась по формуле Кокрофта-Голта. У пациентов с почечной недостаточностью средней и тяжелой степени тяжести наблюдалось увеличение AUC с поправкой на дозу в 1,5 раза.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Этиловый спирт 95 % (Этанол)

Натрия гидроксид или хлористоводородная кислота (для коррекции pH)

Вода для инъекций

6.2. Несовместимость

Данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами, за исключением упомянутых в разделе 6.6.

6.3. Срок годности

3 года

Хранение после вскрытия первичной упаковки (флакона)

С микробиологической точки зрения ЭРИБУЛИН-ПРОМОМЕД следует использовать немедленно после вскрытия. Если препарат не применяется сразу же после вскрытия первичной упаковки (флакона), за сроки и условия его хранения отвечает лицо, работающее с препаратом. Если ЭРИБУЛИН-ПРОМОМЕД не применяется сразу же после вскрытия первичной упаковки (флакона) в виде неразведенного раствора, максимальный срок хранения при 25 °C на рассеянном свете составляет 4 ч, а в условиях холодильника (2–8 °C) – 24 ч.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре ниже 25 °C. Не замораживать. Хранить флакон во внешней упаковке.

Хранение препарата после вскрытия упаковки описано в разделе 6.3.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 2 мл во флаконы бесцветного стекла 1-го гидролитического класса, герметично закупоренные резиновыми пробками, обжаты колпачками алюминиевыми или комбинированными.

По 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 флаконов вместе с инструкцией по медицинскому применению (листок-вкладыш) помещают в пачку из картона.

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

При работе с эрибулином следует соблюдать общепринятые правила обращения с цитотоксическими препаратами.

Подготовка и введение препарата может осуществляться исключительно лицами, имеющими соответствующий опыт работы с цитостатиками.

Препарат ЭРИБУЛИН-ПРОМОМЕД представляет собой цитотоксический противоопухолевый препарат, и при работе с ним, как и с другими токсичными веществами, следует проявлять осторожность. Рекомендуется использовать перчатки, защитные очки и защитную одежду. В случае попадания раствора препарата на кожу, необходимо сразу же тщательно промыть этот участок кожи водой с мылом. При контакте препарата со слизистыми оболочками, место контакта необходимо тщательно промыть водой. При беременности не следует работать с препаратом ЭРИБУЛИН-ПРОМОМЕД.

Препарат ЭРИБУЛИН-ПРОМОМЕД разводят в асептических условиях не более чем в 100 мл 0,9 % раствора натрия хлорида для инъекций. После введения рекомендуется промыть внутривенный катетер 0,9 % раствором натрия хлорида для инъекций для обеспечения введения полной дозы.

Препарат нельзя смешивать с другими лекарственными средствами, а также разводить в 5 % растворе декстрозы для инфузий.

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

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «ПРОМОМЕД РУС», Россия

129090, г. Москва, проспект Мира, дом 13, строение 1, офис 13

Тел.: 8-800-777-86-04 (бесплатно), +7 (495) 640-25-28

E-mail: reception@promo-med.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «ПРОМОМЕД РУС», Россия

129090, г. Москва, проспект Мира, дом 13, строение 1, офис 13

Тел.: +7 (495) 640-25-28

E-mail: reception@promo-med.ru

Круглосуточный телефон горячей линии фармаконадзора:

Тел.: 8-800-777-86-04

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата ЭРИБУЛИН-ПРОМОМЕД доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет»