

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

Эрибулин Фармасинтез, 0,5 мг/мл, раствор для внутривенного введения

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: эрибулин

Каждый мл раствора для внутривенного введения содержит 0,5 мг эрибулина (в виде мезилата).

Каждый флакон объемом 2 мл содержит 1 мг эрибулина (в виде мезилата).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий, этанол (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для внутривенного введения.

Прозрачный бесцветный раствор.

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

Препарат Эрибулин Фармасинтез показан к применению у взрослых в возрасте от 18 лет:

- 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 Фармасинтез 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 Фармасинтез составляет 1,4 мг/м². Данная доза вводится внутривенно в течение 2-5 минут в 1-й и 8-й дни каждого 21-дневного цикла.

Отсрочка введения очередной дозы в ходе терапии

Введение препарата Эрибулин Фармасинтез 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 Фармасинтез 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 степени или ниже к 15-му дню, препарат Эрибулин Фармасинтез 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.

Нежелательные реакции после предыдущего введения препарата Эрибулин Фармасинтез	Рекомендуемая доза
<i>Гематологические:</i>	
Нейтропения $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$ продолжительностью более 7 дней	1,1 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	0,7 мг/м ²
Рецидив любой из вышеуказанных гематологических или негематологических нежелательных реакций	
Несмотря на снижение дозы до 1,1 мг/м ²	

Несмотря на снижение дозы до 0,7 мг/м ²	Прекращение терапии препаратом Эрибулин Фармасинтез
--	--

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

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

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

Пациенты с нарушением функции почек

У некоторых пациентов с почечной недостаточностью средней или тяжелой степени тяжести ($КК < 50$ 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.

Пациенты с нарушением функции печени

Нарушение функции печени, связанное с образованием метастазов:

Рекомендуемая доза препарата Эрибулин Фармасинтез 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 Фармасинтез 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 препарата Эрибулин Фармасинтез у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (класс С по Чайлд-Пью) не изучалось, но ожидается, что может потребоваться более значительное снижение дозы препарата Эрибулин Фармасинтез.

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.

Дети

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

Безопасность и эффективность препарата Эрибулин Фармасинтез 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 Фармасинтез 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 Фармасинтез 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 к 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

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 Фармасинтез следует провести клинический анализ крови. Лечение препаратом Эрибулин Фармасинтез 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, получающих эрибулин, наблюдалась фебрильная нейтропения. 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 Фармасинтез 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 Фармасинтез рекомендуется устранить электролитный дисбаланс (например, гипокалиемию, гипомagneмию), а на фоне лечения мониторировать содержание этих электролитов в крови.

Не рекомендуется назначать препарат Эрибулин Фармасинтез пациентам, имеющим синдром врожденного удлинения интервала QT.

Использование в комбинациях

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

Вспомогательные вещества

Натрий

Препарат Эрибулин Фармасинтез содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на дозу, т.е. по сути не содержит натрия.

Этанол

Препарат Эрибулин Фармасинтез содержит небольшое количество этанола (алкоголя),

менее 100 мг на дозу.

4.5. Взаимодействие 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 жёлчных 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 фертильного возраста должны быть проинформированы о необходимости предохранения от беременности при использовании ими или их партнерами препарата Эрибулин Фармасинтез, а также об обязательном применении эффективных методов контрацепции в период лечения препаратом Эрибулин Фармасинтез 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. Препарат Эрибулин Фармасинтез 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 Фармасинтез не следует применять в период грудного вскармливания.

Фертильность

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

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

При приеме препарата Эрибулин Фармасинтез 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 появлении чувства усталости или головокружения им нельзя управлять автомобилем или работать с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

К наиболее часто встречающимся побочным 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 препарата Эрибулин Фармасинтез с трастузумабом или капецитабином соответствует известному профилю безопасности каждого из данных препаратов в отдельности.

Табличное резюме нежелательных реакций

В таблице представлена частота возникновения побочных эффектов, 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 ($\geq 1/1\,000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\,000$, но $< 1/1\,000$), очень редко ($< 1/10\,000$), 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.

Системы органов	Очень часто	Часто	Нечасто	Редко или частота не известна
<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 свёртывание крови ^b
<i>Нарушения метаболизма и питания</i>	Снижение аппетита (22,5%) (G3/4 0,7%) ^d	Гипокалиемиия (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%)	Дисгевзия, 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	Орофарингеальная боль Носовое кровотечение Ринорея	Интерстициальные 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%)	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	Изъязвление слизистой оболочки ротовой полости Панкреатит	

	(G3/4 1,0%)	Вздутие живота		
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей		Повышение активности аспартатаминотрансферазы (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%)	
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	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-подошвенная эритродизестезия (1,0%) (G3/4 0,1 %) ^d	Ангионевротический отек	**Синдром Стивенса-Джонсона/токсический эпидермальный некролиз ^b
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	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		
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей		Дизурия	Гематурия Протеинурия Почечная недостаточность	
Общие нарушения и реакции	Утомляемость/астения (53,2%)	Воспаление слизистых оболочек (6,4%) (G3/4 0,9%) ^d		

месте введения	(G3/4 7,7%) Лихорадка (21,8%) (G3/4 0,7%)	Периферический отек Боль Озноб Боль в груди Гриппоподобный синдром		
Лабораторные и инструментальные данные	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 не известна.

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 нейтропии ($ACH < 0,5 \times 10^9/л$) 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 нейтропии, 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 нейтропии, 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 гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (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 свёртывание крови

Сообщалось о случаях развития диссеминированного внутрисосудистого свёртывания 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 большего риска развития новых или ухудшения уже имеющихся ее симптомов, в отличие от пациентов, не имевших периферической нейропатии до начала терапии эрибулином.

У пациентов с раком молочной железы с предшествующей периферической нейропатией 1 или 2 степени частота возникновения периферической нейропатии 3 степени при лечении эрибулином составляла 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 сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза:

Российская Федерация

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

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Телефон: +7 (499) 578-06-70 (доб. 187), +7 (499) 578-02-20

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Интернет-сайт: 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 Фармасинтез 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 и фармакодинамические эффекты

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 ¹⁴C-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 (ОСТ1).

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

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 (клиренс креатинина (КК) > 80 мл/мин), с почечной недостаточностью средней (КК 30-50 мл/мин) и тяжелой (КК $15-< 30$ мл/мин) степени тяжести изучалась в исследования 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.

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 $1,1 \text{ мг/м}^2$ пациентам с легкой печеночной недостаточностью и в дозе $0,7 \text{ мг/м}^2$ – пациентам с печеночной недостаточностью средней степени тяжести обеспечивало примерно ту же экспозицию, что и при применении $1,4 \text{ мг/м}^2$ пациентам 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.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Этанол

0,05 М раствор натрия гидроксида (для коррекции pH)

0,05 М раствор хлороводородной кислоты (для коррекции pH)

Вода для инъекций

6.2. Несовместимость

Данный препарат нельзя смешивать с другими лекарственными препаратами за исключением упомянутых в разделе 6.6.

Раствор для инъекций Эрибулин Фармасинтез не следует разводить в 5 % растворе декстрозы для инфузий.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

Хранение вскрытой упаковки

С микробиологической точки зрения препарат Эрибулин Фармасинтез следует использовать немедленно после вскрытия. Если препарат не применяется сразу же после вскрытия упаковки, за сроки и условия его хранения отвечает лицо, работающее с препаратом.

Если препарат Эрибулин Фармасинтез не применяется сразу же после вскрытия упаковки в виде неразведенного раствора, максимальный срок хранения при 25 °С на рассеянном свете составляет 4 ч, а в условиях холодильника (2-8 °С) – 24 ч.

Разведенный раствор препарата Эрибулин Фармасинтез (в концентрациях от 0,02 мг/мл до 0,2 мг/мл в 0,9 % растворе натрия хлорида для инъекций) может храниться не более 24 ч при температуре 2-8 °С, за исключением тех ситуаций, когда разведение исходного раствора осуществлялось в стандартизованных контролируемых асептических условиях.

Неиспользованные остатки препарата и использованные материалы следует утилизировать согласно действующим в РФ требованиям.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

Условия хранения после первого вскрытия лекарственного препарата см. в разделе 6.3.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

Первичная упаковка лекарственного препарата

По 2 мл во флаконы из бесцветного стекла 1 гидролитического класса типа I, герметично закупоренные пробками с фторполимерным нанесением и обжатые алюминиевыми колпачками с предохранительными пластмассовыми крышечками.

На каждый флакон наклеивают этикетки из бумаги.

Вторичная упаковка лекарственного препарата

По 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 флаконов с препаратом и вместе с листком-вкладышем помещают в пачку (если флаконов больше одного – пачка с перегородками) из картона. На пачку может быть наклеена самоклеящаяся этикетка с маркировкой из бумаги. Дополнительно на клапан пачки могут быть наклеены два прозрачных фиксирующих стикера из полимерных материалов. Пачки помещают в групповую упаковку.

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

Инструкции по разведению препарата перед введением

Препарат Эрибулин Фармасинтез 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.

Перед введением следует обеспечить хороший доступ к периферическим венам или к центральной вене. Эрибулин Фармасинтез не оказывает раздражающего или некротизирующего действия в месте введения. В случае экстравазации лечение должно быть симптоматическим.

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

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

Эрибулин Фармасинтез 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 Фармасинтез.

Утилизация

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в соответствии с установленными национальным законодательством требованиями.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

АО «Фармасинтез-Норд»

194356, г. Санкт-Петербург, дорога в Каменку, д.74, помещ. 1-Н

Тел.: +7 (812) 240-45-15

Адрес электронной почты: info-psn@pharmasyntez.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

АО «Фармасинтез-Норд»

197375, г. Санкт-Петербург, ул. Лётчика Акаева, д. 8, к. 3, стр. 1

Тел.: 8-800-100-15-50

Адрес электронной почты: info-psn@pharmasyntez.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Эрибулин Фармасинтез доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://eec.eaeunion.org>.