

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

Эриксаленсе, 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 мезилата.

Каждый флакон содержит 1 мг эрибулина в 2 мл раствора.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: этанол, натрий (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 Эриксаленсе показан к применению у взрослых старше 18 лет:

- с местно-распространенным или метастатическим раком молочной железы, получивших 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 Эриксаленсе 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 Эриксаленсе составляет 1,4 мг/м². Данная доза вводится внутривенно в течение 2–5 минут в 1 и 8 дни каждого 21-дневного цикла.

Отсрочка введения очередной дозы в ходе терапии

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

- абсолютное число нейтрофилов (АЧН) $< 1 \cdot 10^9/\text{л}$;
- количество тромбоцитов $< 75 \cdot 10^9/\text{л}$
- негематологическая токсичность 3 или 4 степени.

Введение препарата Эриксаленсе на 8 день цикла может быть отложено максимум на 1 неделю:

- Если к 15 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 дню, препарат Эриксаленсе должен вводиться в сниженной дозе, при этом проведение следующего цикла должно быть начато не ранее, чем через 2 недели.

Снижение дозы в ходе лечения

Рекомендации по расчету дозы при возобновлении терапии приведены в следующей таблице:

Нежелательные реакции после предыдущего введения препарата Эриксаленсе	Рекомендуемая доза
Гематологические	
Нейтропения $< 0,5 \cdot 10^9/\text{л}$	1,1 мг/м ²
Нейтропения $< 1 \cdot 10^9/\text{л}$, осложненная лихорадкой или инфекцией	
Тромбоцитопения $< 25 \cdot 10^9/\text{л}$	
Тромбоцитопения $< 50 \cdot 10^9/\text{л}$, осложненная кровотечением или требующая переливания крови/тромбоцитарной массы	
Негематологические	
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 Эриксаленсе

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

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции печени

Нарушение функции печени, связанное с образованием метастазов

Рекомендуемая доза препарата Эриксаленсе для пациентов с легкой печеночной недостаточностью (класс А по Чайлд-Пью) составляет 1,1 мг/м² внутривенно в течение 2–5 минут в 1 и 8 дни 21-дневного лечебного цикла.

Рекомендуемая доза препарата Эриксаленсе 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 и 8 дни 21-дневного цикла терапии.

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

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.

Пациенты с нарушением функции почек

У 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.

Пациенты 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 препарата Эриксаленсе у пациентов моложе 18 лет с саркомами мягких тканей к настоящему моменту не оценивались.

Способ применения

Внутривенно.

Препарат Эриксаленсе разводят в асептических условиях не более чем в 100 мл 0,9% раствора натрия хлорида для инъекций. Препарат нельзя смешивать с другими лекарственными средствами, а также разводить в 5% растворе декстрозы. Инструкции по приготовлению лекарственного препарата перед применением см. в разделе 6.6.

Перед введением следует обеспечить хороший доступ к периферическим венам или к центральной вене. Препарат Эриксаленсе 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

Информация по работе с цитотоксическими препаратами приведена в разделе 6.6.

Препарат Эриксаленсе 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 Эриксаленсе 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.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Гематология

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

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 аланинаминотрансферазы (АЛТ) или аспартатминотрансферазы (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.

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

Удлинение интервала QT отмечалось на 8 день, независимо от концентрации эрибулина и при нормальных значениях интервала в 1 день. На фоне лечения препаратом Эриксаленсе 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 Эриксаленсе рекомендуется устранить электролитный дисбаланс (например, гипокалиемию, гипомagneмию), а на фоне лечения мониторировать содержание этих электролитов в крови.

Не рекомендуется назначать препарат Эриксаленсе 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

Данный лекарственный препарат содержит небольшое количество этанола (алкоголя), менее чем 100 мг на 1 мл, а также содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на 1 мл, то есть, по сути, не содержит натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Лекарственная несовместимость

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* недоступны. При одновременном применении с лекарственными средствами, обладающими узким терапевтическим диапазоном и метаболизирующимися преимущественно изоферментом CYP3A4 (например, алфентанил, циклоспорин, эрготамин, фентанил, пимозид, хинидин, сиролimus, такролимус) следует проявлять осторожность и вести наблюдение за нежелательными явлениями. Эрибулин не оказывает ингибирующего действия на изоферменты CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C15, 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 Эриксаленсе, а также об обязательном применении эффективных методов контрацепции в период лечения препаратом Эриксаленсе и в течение 3 месяцев после его завершения.

Беременность

Данных по применению эрибулина у беременных нет. В доклинических исследованиях эрибулин оказывал эмбриотоксическое, фетотоксическое и тератогенное действие. Препарат Эриксаленсе 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, Эриксаленсе 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 Эриксаленсе существует вероятность развития необратимого бесплодия.

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

При применении препарата Эриксаленсе 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 эрибулина с трастузумабом или капецитабином соответствует известному профилю безопасности каждого из данных препаратов в отдельности.

Табличное резюме нежелательных реакций

В таблице ниже 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 ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$) и редко ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), неизвестно (частота не может быть установлена по имеющимся данным). В пределах каждой группы нежелательные реакции представлены в порядке убывания частоты. Если применимо, приведены общая и суммарная по нежелательным реакциям 3 и 4 степени частота встречаемости.

Системно-органный класс (СОК)	Частота	Нежелательные реакции
Инфекции и инвазии	Часто	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
	Нечасто	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
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Очень часто	Нейтропения (53,6%) (G3/4 46,0%), лейкопения (27,9%) (G3/4 17,0%), анемия (21,8%) (G3/4 3,0%)
	Часто	Лимфопения (5,7%) (G3/4 2,1%), фебрильная нейтропения (4,5%) (G3/4 4,4%) ^a , тромбоцитопения (4,2%) (G3/4 0,7%)
	Редко	Диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови ^b
Нарушения метаболизма и питания	Очень часто	Снижение аппетита (22,5%) (G3/4 0,7%) ^d
	Часто	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
Психические нарушения	Часто	Бессонница, депрессия
Нарушения со стороны нервной системы	Очень часто	Периферическая нейропатия (35,9%) (G3/4 7,3%) ^c , головная боль (17,5%) (G3/4 0,7%)

Системно-органный класс (СОК)	Частота	
	Часто	Дисгевзия, головокружение (9,0%) (G3/4 0,4%) ^d , гипестезия, летаргия, нейротоксичность
Нарушения со стороны органа зрения	Часто	Повышение слезоотделения (5,8%) (G3/4 0,1%) ^d , конъюнктивит
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта	Часто	Вертиго, звон в ушах
Нарушения со стороны сердца	Часто	Тахикардия
Нарушения со стороны сосудов	Часто	«Приливы», тромбоэмболия легочной артерии (1,3%) (G3/4 1,1%) ^a
	Нечасто	Тромбоз глубоких вен
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Очень часто	Диспноэ (15,2%) (G3/4 3,5%) ^a , кашель (15,0%) (G3/4 0,5%) ^d
	Часто	Орофарингеальная боль, носовое кровотечение, ринорея
	Нечасто	Интерстициальные заболевания легких (0,2%) (G3/4 0,1%)
Желудочно-кишечные нарушения	Очень часто	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%)
	Часто	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
	Нечасто	Изъязвление слизистой оболочки ротовой полости, панкреатит.
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Часто	Повышение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ) (7,7%) (G3/4 1,4%), аланинаминотрансферазы (АЛТ) (7,6%) (G3/4 1,9%) ^d , гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ) (1,7%) (G3/4 0,9%) ^d , гипербилирубинемия (1,4%) (G3/4 0,4%)
	Нечасто	Гепатотоксичность (0,8%) (G3/4 0,6%)
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Очень часто	Алопеция
	Часто	Сыпь (4,9%) (G3/4 0,1%) ^d , зуд (3,9%) (G3/4 0,1%), поражение ногтей, сухость кожи, эритема, гипергидроз, ладонно-подошвенная эритродизестезия (1,0%) (G3/4 0,1%) ^d
	Нечасто	Ангioneвротический отек
	Неизвестно	Синдром Стивенса-Джонсона/токсический эпидермальный некролиз ^b

Системно-органный класс (СОК)	Частота	
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Очень часто	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
	Часто	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	Часто	Дизурия
	Нечасто	Гематурия, протеинурия, почечная недостаточность
Общие нарушения и реакции в месте введения	Очень часто	Утомляемость/астения (53,2%) (G3/4 7,7%), лихорадка (21,8%) (G3/4 0,7%)
	Часто	Воспаление слизистых оболочек (6,4%) (G3/4 0,9%) ^d , периферический отек, боль, озноб, боль в груди, гриппоподобный синдром
Лабораторные и инструментальные данные	Очень часто	Снижение массы тела (11,4%) (G3/4 0,4%) ^d

Примечание: ^a – включая случаи 5 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.

В целом, препарат Эриксаленсе 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 ($ACH < 0,5 \cdot 10^9/л$) составило 8 дней.

В исследовании EMBRACE снижение числа нейтрофилов до значений $< 0,5 \cdot 10^9/л$, 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 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 гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ) или его аналог. В двух клинических исследованиях фазы III Г-КСФ получали 18% и 13% пациентов соответственно. В исследовании фазы III 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 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.

Дополнительная информация по безопасности в особых группах пациентов

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

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

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

Телефон: +7 800 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <https://www.roszdravnadzor.gov.ru>

Республика Беларусь

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Адрес: 220037, г. Минск, Товарищеский пер., 2а

Телефон: +375 17-242-00-29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <https://www.rceth.by>

Республика Казахстан

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Адрес: 010000, г. Астана, район Байконур, ул. А. Иманова, 13 (БЦ «Нурсаулет 2»)

Телефон: +7 (7172) 235-135

Электронная почта: farm@dari.kz, pdlc@dari.kz

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.ndda.kz

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 день и нейтропения 3 степени на 7 день. Обе нежелательные реакции разрешились при помощи поддерживающей терапии.

Лечение

Антидот при передозировке эрибулина 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 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 и безопасность

Рак молочной железы

Эффективность эрибулина при лечении местно-распространенного или метастатического рака молочной железы была подтверждена в двух сравнительных исследованиях фазы III 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 фазы 2 и одного рандомизированного исследования фазы III 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 часов. 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-меченого 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 ¹⁴C-меченого 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.

Фармакокинетика при печеночной недостаточности

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.

Введение 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.

Фармакокинетика при почечной недостаточности

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 ($\text{КК} > 80 \text{ мл/мин}$), с почечной недостаточностью средней ($\text{КК} = 30\text{--}50 \text{ мл/мин}$) и тяжелой ($\text{КК} 15\text{--}30 \text{ мл/мин}$) степени тяжести изучалось в исследовании Фазы I. Величина КК оценивалась по формуле Кокрофта-Голта. У пациентов с почечной недостаточностью средней и тяжелой степени наблюдалось увеличение AUC с поправкой на дозу в 1,5 раза.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Этанол

Натрия гидроксид (для коррекции pH)

Хлористоводородная кислота (для коррекции pH)

Вода для инъекций

6.2. Несовместимость

Препарат нельзя смешивать с другими лекарственными средствами, а также разводить в 5% растворе декстрозы. Данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами, за исключением упомянутых в разделе 6.6.

6.3. Срок годности (срок хранения)

Невскрытый флакон

30 месяцев.

После первого вскрытия

С микробиологической точки зрения препарат Эриксаленс 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.

Срок хранения обычно не превышает 24 часов при температуре $2\text{--}8^\circ\text{C}$, за исключением тех ситуаций, когда разведение исходного раствора осуществлялось в стандартизованных контролируемых асептических условиях.

Химическая и физическая стабильность при использовании препарата Эриксаленсе в виде неразведенного раствора в шприце была продемонстрирована до 4 часов при температуре 15-25 °С на рассеянном свете или до 24 часов при температуре 2-8 °С.

Приготовленный раствор

Химическая и физическая стабильность при использовании препарата Эриксаленсе в виде разведенного раствора (в концентрациях от 0,02 до 0,2 мг/мл в 0,9% растворе натрия хлорида для инъекций) была продемонстрирована до 72 часов при температуре 2-8 °С.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

Условия хранения после восстановления лекарственного препарата см. в разделе 6.3.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 2 мл во флаконах номинальной вместимостью 5 мл из прозрачного бесцветного гидролитического стекла типа I, обработанных серой, укупоренных хлорбутиловыми пробками с алюминиевыми колпачками, снабженными отрывными пластиковыми дисками.

По 1 флакону вместе с инструкцией по медицинскому применению (листком-вкладышем) в пачке картонной.

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

Специальные меры предосторожности при использовании

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

Препарат Эриксаленсе 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 Эриксаленсе.

Инструкции по разведению препарата перед введением

Препарат разводят в асептических условиях не более чем в 100 мл 0,9% раствора натрия хлорида для инъекций.

Утилизация

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

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Индия

Д-р Редди'с Лабораторис Лтд. / Dr. Reddy's Laboratories Ltd.

8-2-337, Род № 3, Банжара Хиллс, Хайдерабад, Телангана-500034, Индия / 8-2-337, Road
No. 3, Banjara Hills, Hyderabad, Telangana-500034, India
Тел.: +91 40 4900 2900
Факс: +91 40 4900 2999
E-mail: mail@drreddys.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

Представительство фирмы «Д-р Редди'с Лабораторис Лтд.»
115035, Российская Федерация, г. Москва, Овчинниковская наб., д. 20, стр. 1
Телефон: +7 (495) 795-39-39
Электронная почта: adverse@drreddys.com

Республика Беларусь

Представительство компании «Д-р Редди'с Лабораторис Лимитед» (Республика Индия) в
Республике Беларусь
220035, Республика Беларусь, г. Минск, ул. Тимирязева, д. 72, офис 22, 53
Телефон: +375 17 336-17-24, 26, 28
Электронная почта: adverse@drreddys.com

Республика Казахстан

ТОО «Др Реддис Лабораторис Казахстан»
050040, Республика Казахстан, г. Алматы, ул. Тимирязева 28В, офис 905
Телефон: +7 (727) 313 25 10, +7 701 757 19 56
Электронная почта: pharmacovigilance.kz@drreddys.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(004986)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 25.03.2024

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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