

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

ЭРИБЛИУС, 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 мезилата 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 ЭРИБЛИУС показан к применению у взрослых пациентов:

- с местно-распространенным или метастатическим раком молочной железы, получивших ранее не менее одного курса 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 быть назначены данные препараты;
- с неоперабельной липосаркомой, получивших ранее химиотерапию антрациклинами по поводу распространенного или метастатического заболевания, за исключением тех пациентов, которым не могли быть назначены данные препараты.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Лечение препаратом ЭРИБЛИУС 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 ЭРИБЛИУС 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 терапии.

Отсрочка введения очередной дозы в ходе терапии

Введение препарата ЭРИБЛИУС 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-й или 4-й степени.

Введение препарата ЭРИБЛИУС на 8-й день цикла терапии может быть отложено максимум на 1 неделю.

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

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

Снижение дозы в ходе терапии

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

Таблица 1. Рекомендации по расчету дозы при возобновлении терапии

Нежелательные реакции после предыдущего введения препарата ЭРИБЛИУС	Рекомендуемая доза
Гематологические	
Нейтропения <0,5×10 ⁹ /л продолжительностью более 7 дней	1,1 мг/м ²
Нейтропения <1×10 ⁹ /л, осложненная лихорадкой или инфекцией	
Тромбоцитопения <25×10 ⁹ /л	
Тромбоцитопения <50×10 ⁹ /л, осложненная кровотечением или требующая переливания крови/тромбоцитарной массы	
Негематологические	
Любые нежелательные реакции 3-й или 4-й 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 ЭРИБЛИУС

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

Нарушение функции печени, связанное с циррозом

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

Пациенты с нарушением функции почек

У некоторых пациентов с почечной недостаточностью средней или тяжелой степени (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 нежелательных реакций (см. раздел 5.2).

Пациенты пожилого возраста

Специальных рекомендаций для лиц пожилого возраста (старше 65 лет) по изменению дозы не предусмотрено (см. раздел 4.8).

Дети

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

Безопасность и эффективность эрибулина у пациентов моложе 18 лет с саркомами мягких тканей на данный момент не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Препарат ЭРИБЛИУС вводится внутривенно. Назначенная доза вводится внутривенно в течение 2–5 минут. Перед введением следует обеспечить хороший доступ к периферическим венам или к центральной вене. Эрибулин не оказывает раздражающего или некротизирующего действия в месте введения. В случае экстравазации лечение должно быть симптоматическим.

Инструкция по разведению препарата ЭРИБЛИУС перед введением приведена в разделе 6.6.

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

Информация по работе с цитотоксическими препаратами приведена 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

Гематология

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

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

При активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) или аспартатаминотрансферазы (АСТ), превышающей верхнюю границу нормы более чем втрое, у пациента повышается риск развития нейтропении 4-й степени и фебрильной нейтропении. При значениях билирубина, превышающих верхнюю границу нормы более чем в 1,5 раза, также повышается риск развития нейтропении 4-й 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 (см. раздел 4.2).

Пациенты с предшествующей периферической нейропатией более чем 2-й степени тяжести не включались в клинические исследования. Тем не менее у пациентов с предшествующей нейропатией 1-й или 2-й степени тяжести не наблюдался больший риск развития новых или ухудшения уже имеющихся ее симптомов по сравнению с пациентами без данного состояния, включенными в исследование.

Удлинение интервала QT

В неконтролируемом открытом исследовании с проведением электрокардиографии у 26 пациентов 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 ЭРИБЛИУС мониторинг электрокардиограммы 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 ЭРИБЛИУС рекомендуется устранить электролитный дисбаланс (например, гипокалиемию, гипомagneмию), а на фоне лечения мониторировать содержание этих электролитов в крови. Не рекомендуется назначать эрибулин 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

Препарат ЭРИБЛИУС содержит небольшое количество этанола, менее 100 мг на 1 мл. Данный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на 1 мл, т.е. по сути не содержит натрия.

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 желчных кислот (BSEP).

Лекарственных взаимодействий с ингибиторами и индукторами изофермента CYP3A4 не ожидается. Клинически значимых различий в экспозиции эрибулина (площадь под фармакокинетической кривой, описывающей зависимость «концентрация/время» (AUC), и максимальная концентрация (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 наблюдать пациента на предмет возникновения нежелательных реакций.

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 ЭРИБЛИУС, а также об обязательном применении эффективных методов контрацепции в период лечения препаратом ЭРИБЛИУС 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 ЭРИБЛИУС не следует применять при беременности (см. раздел 4.3).

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 ЭРИБЛИУС не следует применять в период грудного вскармливания (см. раздел 4.3).

Фертильность

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

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

При применении препарата ЭРИБЛИУС могут наблюдаться такие нежелательные реакции, как усталость или головокружение, которые могут оказывать слабое или умеренное воздействие на возможность управлять транспортными средствами или работать с механизмами. Пациентов следует информировать о том, что при появлении чувства усталости или головокружения им нельзя управлять транспортными средствами 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 об ухудшении ранее имевшейся периферической нейропатии. Гастроинтестинальная токсичность, проявляющаяся в виде анорексии, тошноты, рвоты, диареи, запоров и стоматита, также относится к нежелательным реакциям при терапии эрибулином. Прочие нежелательные реакции 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 реакций используется следующая классификация: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\,000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10\,000$) и частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно). В пределах каждой группы нежелательные реакции представлены в порядке убывания частоты. Если применимо, приведены общая и суммарная по нежелательным реакциям 3-й и 4-й степени частота встречаемости.

Таблица 2. Частота возникновения нежелательных реакций, наблюдаемых у пациентов с раком молочной железы и саркомами мягких тканей

Класс систем и органов	Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Частота неизвестна
Инфекции и инвазии		Инфекция мочевыводящих путей (8,5%)	Сепсис (0,5%) (G3/4 0,5%) ^a Нейтропеничес		

Класс систем и органов	Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Частота неизвестна
		(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	кий сепсис (0,2%) (G3/4 0,2%) Септический шок (0,2%) (G3/4 0,2%) ^a		
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	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	
Нарушения метаболизма и питания	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			
Психические нарушения		Бессонница Депрессия			
Нарушения со стороны нервной системы	Периферическая нейропатия ^c (35,9%) (G3/4 7,3%) Головная боль	Дисгевзия Головокружение (9,0%) (G3/4 0,4%) ^d Гипестезия Летаргия			

Класс систем и органов	Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Частота неизвестна
	(17,5%) (G3/4 0,7%)	Нейротоксичность			
Нарушения со стороны органа зрения		Повышение слезоотделения (5,8%) (G3/4 0,1%) ^d Конъюнктивит			
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта		Вертиго Звон в ушах			
Нарушения со стороны сердца		Тахикардия			
Нарушения со стороны сосудов		«Приливы» Тромбоэмболия легочной артерии (1,3%) (G3/4 1,1%) ^a	Тромбоз глубоких вен		
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Диспноэ (15,2%) ^a (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%)		
Желудочно-кишечные нарушения	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		
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей		Повышение активности АСТ (7,7%) (G3/4 1,4%) ^d Повышение активности АЛТ (7,6%)	Гепатотоксичность (0,8%) (G3/4 0,6%)		

Класс систем и органов	Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Частота неизвестна
		(G3/4 1,9%) ^d Повышение активности гамма-глутамилтрансферазы (1,7%) (G3/4 0,9%) ^d Гипербилирубинемия (1,4%) (G3/4 0,4%)			
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	Ангioneвротический отек		Синдром Стивенса–Джонсона или 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 в месте введения	Утомляемость/астения (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			

Класс систем и органов	Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Частота неизвестна
		Боль Озноб Боль в груди Гриппоподобный синдром			
Лабораторные и инструментальные данные	Снижение массы тела (11,4%) (G3/4 0,4%) ^d				

^a Включая 1 или 2 случая 5-й степени.

^b Спонтанные сообщения.

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

^d Не выше 3-й степени.

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 ($АЧН < 0,5 \times 10^9/л$) 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 нейтропении, возникшей в ходе лечения, встречались реже (37,4% случаев), чем при раке молочной железы (57,9% случаев). Всего нейтропения 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 недели 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 III (Исследования 305 и 301) Г-КСФ получали 18 и 13% пациентов соответственно. В исследовании фазы III у пациентов с саркомами мягких тканей (Исследование 309) 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 частой нежелательной реакцией, приводящей к отмене терапии эрибулином, была периферическая нейропатия (3,4%). Медиана до появления периферической нейропатии 2-й степени составила 12,6 недели (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-й степени составила 18,4 недели.

Развитие периферической нейропатии 3-й и 4-й степени 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-й или 2-й степени частота возникновения периферической нейропатии 3-й степени при лечении эрибулином составляла 14%.

Гепатотоксичность

У некоторых пациентов с нормальным/аномальным уровнем активности печеночных ферментов до лечения эрибулином сообщалось об увеличении активности печеночных ферментов с началом терапии. Такие случаи чаще всего наблюдались в начале лечения эрибулином (в 1–2-м 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 с участием 404 пациентов с саркомами 90 пациентов (22,3%), получавших эрибулин, были пожилыми. Профиль безопасности эрибулина у пациентов старше 65 лет аналогичен профилю безопасности препарата ЭРИБЛИУС 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-й степени и фебрильной нейтропении. При значениях билирубина, превышающих верхнюю границу нормы более чем в 1,5 раза, также повышается риск развития нейтропении 4-й степени и фебрильной нейтропении, хотя данные, подтверждающие эту зависимость, ограничены (см. также разделы 4.2 и 5.2).

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации 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)

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 Казахстан
РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан
Z00T6E5, г. Астана, ул. А. Иманова, 13
Телефон: +7 (7172) 235 135
Электронная почта: farm@dari.kz
Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:
<http://www.ndda.kz>

Республика Беларусь
Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» Министерства здравоохранения Республики Беларусь
220037, г. Минск, Товарищеский пер., 2а
Телефон: +375-17-242-00-29
Электронная почта: rcpl@rceth.by
Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:
<http://www.rceth.by>

Республика Армения
ГНКО «Центр экспертизы лекарств и медицинских технологий»
0051, г. Ереван, пр. Комитаса, 49/5
Телефоны: (+374 10) 20-05-05, (+374 96) 22-05-05
Электронная почта: info@ampra.am
Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:
<http://www.pharm.am/index.php/ru>

Кыргызская Республика
Департамент лекарственных средств и медицинских изделий Министерства здравоохранения Кыргызской Республики
720044, г. Бишкек, ул. 3-я линия, 25
Телефон: (996) 312 21-92-86
Электронная почта: dlsmi@pharm.kg
Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:
<http://www.pharm.kg/>

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-й степени на 3-й день и нейтропения 3-й степени – на 7-й. 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 ЭРИБЛИУС представляет собой упрощенный синтетический аналог галихондрина В, натурального вещества, выделенного из морской губки *Halichondria okadae*.

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/М 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: ремоделирование сосудистого русла опухоли, при котором улучшается перфузия центральной части опухоли и снижается ее гипоксия, и 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 рандомизированных сравнительных исследованиях фазы III с участием более 1800 пациентов. Конечными точками оценки эффективности в этих исследованиях были общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования.

Саркомы мягких тканей

Эффективность эрибулина при лечении сарком мягких тканей была подтверждена в ходе двух исследований фазы II 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 – лейомиосаркомы или липосаркомы. Конечной точкой оценки эффективности была общая выживаемость.

Применение в комбинации

Применение эрибулина в комбинации с трастузумабом и капецитабином изучено в ходе

двух исследований фазы II.

Дети

Информация о применении препарата ЭРИБЛИУС у детей представлена в разделе 4.2.

5.2. Фармакокинетические свойства

Распределение

Фармакокинетика эрибулина характеризуется быстрой фазой распределения, сменяемой продолжительной фазой выведения с периодом полувыведения ($T_{1/2}$) в среднем около 40 часов. Препарат ЭРИБЛИУС 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 варьирующим 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-меченного эрибулина примерно 82% дозы выводилось с калом и 9% с мочой – это говорит о том, что почечный клиренс не является значимым путем выведения препарата ЭРИБЛИУС. 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 в дозе 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

Этанол (спирт этиловый 95 %)

Натрия гидроксид (для коррекции pH)

Хлороводородная кислота (для коррекции pH)

Вода для инъекций

6.2. Несовместимость

Препарат ЭРИБЛИУС 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

2 года.

Готовый раствор

Разведенный препарат следует использовать немедленно. Если разведенный препарат не используется сразу же, его следует хранить не более 72 часов при температуре от 2 до 8 °C.

Неразведенный раствор

Неразведенный раствор в шприце следует хранить не более 4 часов при температуре 15–25 °C или не более 24 часов при температуре 2–8 °C.

Химическая и физическая стабильность при использовании препарата ЭРИБЛИУС в виде неразведенного раствора в шприце была продемонстрирована до 4 часов при температуре 15–25 °C или до 24 часов при температуре 2–8 °C.

Химическая и физическая стабильность при использовании препарата ЭРИБЛИУС в виде разведенного раствора (в концентрациях от 0,02 мг/мл 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 первого вскрытия и приготовления лекарственного препарата см. в разделе 6.3.

6.5. Характер и содержимое первичной упаковки

По 2 мл препарата во флаконы из бесцветного стекла I гидролитического класса вместимостью 10 мл, герметично укупоренные резиновыми пробками из бромбутилового каучука, обжатые колпачками комбинированными (алюминиевыми с предохранительными пластмассовыми крышками).

На флакон наклеивают этикетку из бумаги этикеточной или писчей или самоклеящуюся этикетку.

По 1 флакону вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона коробочного.

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 ЭРИБЛИУС должны осуществляться исключительно лицами, имеющими соответствующий опыт работы с цитостатиками.

Препарат ЭРИБЛИУС 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 ЭРИБЛИУС на кожу необходимо сразу же тщательно промыть этот участок кожи водой с мылом. При контакте препарата ЭРИБЛИУС со слизистыми оболочками место контакта необходимо тщательно промыть водой. При беременности не следует работать с препаратом ЭРИБЛИУС.

Инструкция по разведению препарата перед введением

Препарат ЭРИБЛИУС 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

Российская Федерация

АО «Р-Фарм»

123154, г. Москва, ул. Берзарина, д. 19, к. 1

Телефон: +7 (495) 956-79-37

Факс: +7 (495) 956-79-38
Электронная почта: info@rpharm.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация, Республика Армения, Кыргызская Республика
АО «Р-Фарм»
123154, г. Москва, ул. Берзарины, д. 19, к. 1
Телефон: +7 (495) 956-79-37
Факс: +7 (495) 956-79-38
Электронная почта: info@rpharm.ru

Представитель АО «Р-Фарм» в Республике Казахстан
ТОО «Р-Фарм Казахстан»
Республика Казахстан, город Алматы, Бостандыкский район, Проспект Аль-Фараби,
дом 17/1, (ПФЦ «Нурлы-Тау» блок 5Б) н.п. №18, почтовый индекс 050059
Телефон: +7 (727) 325-01-00 (4024)
Факс: +7 (727) 325-02-00, +7 (727) 325-03-00
Электронная почта: safety_KZ@rpharm.ru

Представитель АО «Р-Фарм» в Республике Беларусь
220035, Республика Беларусь, г. Минск, ул. Тимирязева, д. 72, оф. 1210
Телефон: +375-17-336-00-81
Электронная почта: safety_BY@rpharm.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата ЭРИБЛИУС доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети Интернет: <http://ees.eaeunion.org/>.