

Халавен - Halaven (Эрибулин)

- местно-распространенный или метастатический рак молочной железы у пациентов, получавших 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;
- неоперабельная липосаркома у пациентов, получавших ранее химиотерапию антрациклинами по поводу распространенного или метастатического заболевания (за исключением тех пациентов, которым не могли назначаться данные препараты).

Владелец регистрационного удостоверения:

ЭЙСАЙ ЮРОП, Лимитед (Великобритания)

Произведено, первичная упаковка:

БИОГЕН Ю.ЭС. КОРПОРЕЙШН (США)

Вторичная упаковка и выпускающий контроль качества:

ЭЙСАЙ МАНУФЭКЧУРИНГ, Лимитед (Великобритания) или ФАРМСТАНДАРТ-УфаВИТА, ОАО (Россия)

Контакты для обращений:

ЭЙСАЙ ООО (Россия)

Код АТХ: L01XX41 (Eribulin)

Активное вещество: эрибулин (eribulin) Rec.INN зарегистрированное ВОЗ

Лекарственная форма

• Халавен®	Р-р д/в/в введения 0.5 мг/1 мл: фл. 2 мл 1 или 6 шт. рег. №: ЛП-001782 от 24.07.12 - <i>Бессрочно</i> Дата перерегистрации: 01.09.17
------------	--

Форма выпуска, упаковка и состав препарата Халавен®

Раствор для в/в введения прозрачный, бесцветный.

	1 мл
эрибулин	0.5 мг

Вспомогательные вещества: этанол – 0.05 мл, хлористоводородная кислота и натрия гидроксид – до pH 6.0-9.0, вода д/и – до 1 мл.

2 мл – флаконы бесцветного стекла (1) – пачки картонные.

2 мл – флаконы бесцветного стекла (6) – пачки картонные.

Клинико-фармакологическая группа: Противоопухолевый препарат

Фармако-терапевтическая группа: Противоопухолевое средство

Фармакологическое действие

Эрибулин относится к ингибиторам динамики микротрубочек нетаксанового ряда, 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

Рак молочной железы

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

Саркомы мягких тканей

Эффективность препарата Халавен® при лечении сарком мягких тканей была подтверждена в ходе двух исследований II фазы и одного рандомизированного исследования III 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 II фазы.

Фармакокинетика

Распределение

Фармакокинетика эрибулина характеризуется быстрой фазой распределения, сменяемой продолжительной фазой выведения с конечным $T_{1/2}$, в среднем, около 40 ч. Препарат имеет большой V_d (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%.

Метаболизм

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.

Выведение

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 ^{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.

Фармакокинетика у особых групп пациентов

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 препарата Халавен[®] в дозе 1.1 мг/м² у пациентов с легкой печеночной недостаточностью и в дозе 0.7 мг/м² – у пациентов с умеренной печеночной недостаточностью обеспечивало примерно ту же экспозицию, что и при применении 1.4 мг/м² у пациентов с нормальной функцией печени.

Применение препарата Халавен[®] 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 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 изучалась 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.

Показания препарата Халавен®

- местно-распространенный или метастатический рак молочной железы у пациентов, получавших ранее не менее одного режима химиотерапии по поводу распространенного заболевания. Предшествующая терапия должна включать антрациклины и таксаны в адьювантном режиме или в условиях метастатической формы заболевания за исключением тех пациентов, которым не могли назначаться данные препараты;
- неоперабельная липосаркома у пациентов, получавших ранее химиотерапию антрациклинами по поводу распространенного или метастатического заболевания (за исключением тех пациентов, которым не могли назначаться данные препараты).

Режим дозирования

Препарат вводят в/в.

Лечение препаратом Халавен® следует проводить только под контролем врача, имеющего соответствующий опыт применения цитотоксических лекарственных препаратов.

Противорвотные средства и ГКС рекомендуются в случае возникновения у пациента тошноты и рвоты.

Рекомендуемая доза препарата Халавен® составляет 1.4 мг/м². Данная доза вводится в/в в течение 2-5 мин в 1-й и 8-й дни каждого 21-дневного цикла.

Отсрочка введения очередной дозы в ходе терапии

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

- абсолютное число нейтрофилов (АЧН) $<1 \times 10^9$ /л;

- количество тромбоцитов $<75 \times 10^9/\text{л}$;
- негематологическая токсичность 3 или 4 степени.

Введение препарата Халавен® на 8-й 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 Халавен® 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 Халавен®	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	1.1 мг/м ²
<i>Рецидив любой из вышеуказанных гематологических или негематологических нежелательных реакций</i>	
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 Халавен®

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

Применение у пациентов с печеночной недостаточностью

Нарушение функции печени, связанное с образованием метастазов

Рекомендуемая доза препарата Халавен® для пациентов с легкой печеночной недостаточностью (класс А по Чайлд-Пью) составляет 1.1 мг/м² в/в в течение 2-5 мин в 1-й и 8-й дни 21-дневного лечебного цикла

Рекомендуемая доза препарата Халавен® для пациентов с печеночной недостаточностью средней степени тяжести (класс В по Чайлд-Пью) составляет 0.7 мг/м в/в в течение 2-5 мин в 1-й и 8-й дни 21-дневного цикла терапии.

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

Нарушение функции печени, связанное с циррозом

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

Применение у пациентов с почечной недостаточностью

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

Применение у детей

Применение препарата у детей и подростков по показанию “рак молочной железы” не предусмотрено.

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

Применение у лиц пожилого возраста

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

Инструкция по разведению препарата перед введением

Препарат Халавен® 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.

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

Побочное действие

К наиболее часто встречающимся побочным реакциям при терапии препаратом Халавен® 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 невропатии. Гастроинтестинальная токсичность, проявляющаяся в виде анорексии, тошноты, рвоты, диареи, запоров и стоматита также относится к побочным эффектам при терапии препаратом Халавен®. Прочие побочные эффекты включают утомляемость, алопецию, повышение активности печеночных ферментов, сепсис и мышечно-скелетную боль.

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

В Таблице 2 представлена частота возникновения побочных эффектов, наблюдаемых у пациентов с раком молочной железы и саркомами мягких тканей, которые получали рекомендованную дозу препарата Халавен® в монотерапии в клинических исследованиях фазы II и III.

Для обозначения частоты нежелательных явлений используется следующая классификация: очень часто ($\geq 1/10$ случаев); часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) и редко ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$). В пределах каждой группы побочные эффекты представлены в порядке убывания частоты. Если применимо, приведены общая и суммарная по побочным эффектам 3 и 4 степени частота встречаемости.

Таблица 2.

Системы органов	Очень часто	Часто	Нечасто	Редко
Инфекционные и паразитарные заболевания		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 0.4%) ^a Нейтропенический сепсис (0.2%) (G3/4 0.1%) Септический шок (0.2%) (G3/4 0.2%) ^a	

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
Со стороны обмена веществ и питания	Снижение аппетита (22.5%) (G3/4 0.7%).	Гипокалиемия (6.8%) (G3/4 2.0%) Гипомагниемия (2.8%) (G3/4 0.3%) Обезвоживание (2.8%) (G3/4 0.5%) ^d Гипергликемия Гипофосфатемия		
Нарушения психики		Бессонница Депрессия		
Со стороны нервной системы	Периферическая невропатия ^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		
Со стороны органа зрения		Повышение слезоотделения (5.8%) (G3/4 0.1%) ^d Конъюнктивит		
Со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения		Вертиго Звон в ушах		
Со стороны сердца		Тахикардия		
Со стороны сосудов		“Приливы” Тромбоэмболия легочной артерии (1.3%) (G3/4 1.1%) ^a	Тромбоз глубоких вен	
Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	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%)	
Со стороны ЖКТ	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 (0.1%)	

Со стороны печени и желчевыводящих путей		Повышение активности АСТ (7.7%) (G3/4 1.4%) ^d Повышение активности АЛТ (7.6%) (G3/4 1.9%) ^d Повышение активности ГГТ (1.7%) (G3/4 0.9%) ^d Гипербилирубинемия (1.4%) (G3/4 0.4%)	Гепатотоксичность (0.8%) (G3/4 0.6%)	
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 (0.1%)	**Синдром Стивенса-Джонсона/токсический эпидермальный некролиз ^b
Со стороны скелетно-мышечной 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		
Со стороны почек и мочевыводящих путей		Дизурия	Гематурия Протеинурия Почечная недостаточность	
Общие расстройства и нарушения 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 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 термины: периферическая невропатия, периферическая моторная

невропатия, полиневропатия, парестезия, периферическая сенсорная невропатия, периферическая сенсомоторная невропатия и демиелинизирующая полиневропатия.

^dТолько степень 3

* Редко.

** Частота неизвестна.

В целом, препарат Халавен[®] имеет схожий профиль безопасности при применении при раке молочной железы и при саркомах мягких тканей.

Дополнительная информация по некоторым побочным эффектам

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 $<0.5 \times 10^9/\text{л}$) составило 8 дней.

В исследовании EMBRACE снижение числа нейтрофилов до значений $<0.5 \times 10^9/\text{л}$, длящееся более 7 дней, встречалось в 13% случаев.

При саркомах мягких тканей нейтропения наблюдалась 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 1 летальному случаю нейтропенического сепсиса (0.1%) и фебрильной нейтропении (0.1%), а также 3 летальных случая сепсиса (0.2%) и 1 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 (Исследование 305 и 301) 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 невропатия

Среди 1559 пациентов с раком молочной железы наиболее частым побочным явлением, приводящим к отмене терапии эрибулином, была периферическая невропатия (3.4%). Медиана до появления периферической невропатии 2 степени составила 12.6 недель (после 4 циклов). У 2 из 404 пациентов с саркомами мягких тканей периферическая невропатия привела к отмене терапии эрибулином. Медиана до появления периферической невропатии 2 степени составила 18.4 недель.

Развитие периферической невропатии 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 невропатией, имевшейся до начала терапии препаратом Халавен[®], не было большего риска развития новых или ухудшения уже имеющихся ее симптомов, в отличие от пациентов, не имевших периферической невропатии до начала терапии препаратом Халавен[®].

У пациентов с раком молочной железы с предшествующей периферической невропатией 1 или 2 степени частота возникновения периферической невропатии 3 степени при лечении препаратом Халавен[®] 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 с участием 404 пациентов 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.

Извещение о нежелательных реакциях

Крайне важно извещать о нежелательных реакциях, возникших во время пострегистрационного применения лекарственного средства. Это позволит контролировать соотношение пользы и риска лекарственного средства. Просьба медицинским работникам извещать о возникновении любых нежелательных реакций по адресу, указанному в данной инструкции.

Противопоказания к применению

- беременность;
- период грудного вскармливания;
- возраст до 18 лет;
- повышенная чувствительность к эрибулину или какому-либо из вспомогательных веществ.

С осторожностью следует назначать препарат при синдроме врожденного удлинения интервала QT; заболеваниях сердца (сердечная недостаточность, брадиаритмия); электролитном дисбалансе (например, гипокалиемия, гипوماгнемия); одновременном приеме лекарственных средств, удлиняющих интервал QT (в т.ч. антиаритмических IA и III классов); одновременном приеме лекарственных средств, обладающих узким терапевтическим диапазоном и метаболизирующихся преимущественно изоферментом CYP3A4 (см. раздел “Лекарственное взаимодействие”); при тяжелой печеночной недостаточности и нарушении функции печени, связанном с циррозом (применение препарата у данной группы пациентов не изучалось); почечной недостаточности средней и тяжелой степени (см. раздел “Режим дозирования”).

Применение при беременности и кормлении грудью

Беременность

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

Женщины фертильного возраста должны быть проинформированы о необходимости предохранения от беременности при использовании ими или их партнерами препарата Халавен®, а также об обязательном применении эффективных методов контрацепции в период лечения препаратом Халавен® и в течение 3 месяцев после его завершения.

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, Халавен® 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 Халавен® существует вероятность развития необратимого бесплодия.

Применение при нарушениях функции печени

С осторожностью следует назначать препарат при тяжелой печеночной недостаточности и нарушении функции печени, связанном с циррозом (применение препарата у данной группы пациентов не изучалось).

Применение при нарушениях функции почек

С осторожностью следует назначать препарат при почечной недостаточности средней и тяжелой степени.

Применение у детей

Применение препарата противопоказано в возрасте до 18 лет (данные по безопасности и эффективности препарата Халавен® у пациентов моложе 18 лет отсутствуют).

Применение у пожилых пациентов

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

Особые указания

Гематологические

Миелосупрессия является дозозависимой и, в первую очередь, выражается в виде нейтропении (см. раздел “Побочное действие”). У каждого пациента перед введением любой дозы препарата Халавен® следует провести клинический анализ крови. Лечение препаратом Халавен® 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 Халавен®, 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 “Режим дозирования”.

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 невропатия

Следует вести постоянное наблюдение за возможными признаками периферической моторной или сенсорной невропатии у пациентов. Развитие тяжелой периферической невропатии требует задержки введения или уменьшения дозы.

Пациенты с предшествующей периферической невропатией более чем 2 степени тяжести не включались в клинические исследования. Тем не менее, у пациентов с предшествующей невропатией 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 Халавен® мониторинг ЭКГ рекомендуется проводить у пациентов с сердечной недостаточностью и брадиаритмиями, а также при одновременном приеме лекарственных средств, удлиняющих интервал QT (в т.ч. антиаритмических IA и III классов). До начала лечения препаратом Халавен® рекомендуется устранить электролитный дисбаланс (например, гипокалиемию, гипوماгниемию), а на фоне лечения мониторировать содержание этих электролитов в крови.

Не рекомендуется назначать препарат Халавен® 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

Халавен® содержит небольшое количество этанола (менее 100 мг на дозу).

Специальные меры предосторожности при утилизации и использовании

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

Халавен® 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 Халавен®.

Хранение вскрытой упаковки

С микробиологической точки зрения Халавен® 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 Халавен® не применяется сразу же после вскрытия упаковки в виде неразведенного раствора, максимальный срок хранения при 25°C на рассеянном свете составляет 4 ч, а в холодильнике (2-8°C) - 24 ч.

Разведенный раствор препарата Халавен® (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°C, 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.

Влияние на способность к управлению транспортными средствами и механизмами

При приеме препарата Халавен® 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.

Передозировка

В одном из случаев передозировки пациенту ошибочно было введено 8.6 мг препарата Халавен® (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 Халавен® неизвестен. В случае передозировки рекомендуется постоянное наблюдение за пациентом и использование симптоматической терапии.

Лекарственное взаимодействие

Лекарственная несовместимость

Данный препарат нельзя смешивать с другими лекарственными препаратами.

Раствор для инъекций Халавен® не следует разводить в 5% растворе декстрозы для инфузий.

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).

Лекарственное взаимодействие с ингибиторами 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, сиролimus, 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, OAT1, OAT2, OAT1, OAT3, OATP1B1 и OATP1B3.

Условия хранения препарата Халавен®

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре от 8° до 25°С; не замораживать и не хранить в холодильнике.

Срок годности препарата Халавен®

Срок годности - 4 года. Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия реализации

Препарат отпускается по рецепту.