

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного препарата

Халавен[®]

Регистрационный номер: ЛП-001782

Торговое название: Халавен[®]

Международное непатентованное название: эрибулин

Лекарственная форма: раствор для внутривенного введения

Состав

1 мл препарата содержит:

Действующее вещество: эрибулина мезилат 0,5 мг;

Вспомогательные вещества: этанол 0,05 мл, хлористоводородная кислота и натрия гидроксид до pH 6,0-9,0, вода для инъекций до 1,0 мл.

Описание: прозрачный бесцветный раствор

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевое средство

Код АТХ: L01XX41

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

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

Эрибулин тормозит фазу роста микротрубочек, не влияя на фазу укорачивания, что приводит к формированию тубулиновых агрегатов, не обладающих функциональной активностью. Противоопухолевое действие эрибулина реализуется через тубулин-опосредованный антимитотический механизм, ведущий к блокаде клеточного цикла в фазах G₂/M и нарушению формирования митотических веретен, что, в итоге, приводит к апоптотической гибели клетки в результате длительной необратимой блокировки митоза.

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

Клиническая эффективность

Рак молочной железы

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

Саркомы мягких тканей

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

Применение в комбинации

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

Фармакокинетика

Распределение

Фармакокинетика эрибулина характеризуется быстрой фазой распределения, сменяемой продолжительной фазой выведения с конечным периодом полувыведения ($T_{1/2}$), в

среднем, около 40 ч. Препарат имеет большой объем распределения (в среднем от 43 до 114 л/м²).

Эрибулин слабо связывается с белками плазмы. При концентрациях в плазме человека от 100 до 1000 нг/мл, доля связанного с белками плазмы эрибулина составляет от 49 % до 65 %.

Метаболизм

После введения пациентам ¹⁴С-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, 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 ¹⁴С-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 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.

Применение препарата Халавен[®] в дозе 1,1 мг/м² пациентам с легкой печеночной недостаточностью и в дозе 0,7 мг/м² - пациентам с печеночной недостаточностью средней степени тяжести обеспечивало примерно ту же экспозицию, что и при применении 1,4 мг/м² пациентам 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.

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

Показания к применению

Халавен[®] показан пациентам:

- с местно-распространенным или метастатическим раком молочной железы, получившим ранее не менее одного режима химиотерапии по поводу распространенного заболевания. Предшествующая терапия должна включать антрациклины и таксаны в адьювантном 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).

Противопоказания

Гиперчувствительность к эрибулину или какому-либо из вспомогательных веществ.

Беременность и период грудного вскармливания.

Возраст до 18 лет.

С осторожностью

Синдром врожденного удлинения интервала QT.

Заболевания сердца (сердечная недостаточность, брадиаритмия).

Электролитный дисбаланс (например, гипокалиемия, гипомагниемия).

Одновременный прием лекарственных средств, удлиняющих интервал QT (в том числе антиаритмических IA и III классов).

Одновременный прием лекарственных средств, обладающих узким терапевтическим диапазоном и метаболизирующихся преимущественно изоферментом CYP3A4 (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Тяжелая печеночная недостаточность и нарушение функции печени, связанное с циррозом (применение препарата у данной группы пациентов не изучалось).

Почечная недостаточность средней и тяжелой степени тяжести (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

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.

Способ применения и дозы

Внутривенно.

Лечение препаратом Халавен[®] 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.

Рекомендуемая доза препарата Халавен[®] составляет 1,4 мг/м². Данная доза вводится внутривенно в течение 2-5 минут в 1-й и 8-й дни каждого 21-дневного цикла.

Отсрочка введения очередной дозы в ходе терапии

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

- Абсолютное число нейтрофилов (АЧН) < 1 x 10⁹/л.
- Количество тромбоцитов < 75 x 10⁹/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-му дню токсические проявления не разрешились или их выраженность не уменьшилась до 2 степени и менее, введение очередной дозы препарата следует пропустить.
- В случае разрешения или снижения выраженности токсических проявлений до 2 степени или ниже к 15-му дню, препарат 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
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 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 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 внутривенно в течение 2-5 минут 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/м² внутривенно в течение 2-5 минут 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.

Инструкции 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 нейропатии. 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 ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$). 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 или частота не известна
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 0,5%) ^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	Нейтропения (53,6%) (G3/4 46,0%) Лейкопения (27,9%) (G3/4 17,0%) Анемия (21,8%) (G3/4 3,0%)	Лимфопения (5,7%) (G3/4 2,1%) Фебрильная нейтропения (4,5%) (G3/4 4,4%) ^a Тромбоцитопения (4,2%) (G3/4 0,7%)		* Диссеминированное внутрисосудистое свёртывание крови ^b
Нарушения обмена веществ 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		
Нарушения психики		Бессонница Депрессия		
Нарушения со стороны нервной системы	Периферическая нейропатия ^c (35,9%) (G3/4 7,3%) Головная боль (17,5%) (G3/4 0,7%)	Дисгевзия Головокружение (9,0%) (G3/4 0,4%) ^d Гипестезия Летаргия Нейротоксичность		
Нарушения со стороны органа зрения		Повышение слезоотделения (5,8%) (G3/4 0,1%) ^d Конъюнктивит		
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения		Вертиго Звон в ушах		
Нарушения со стороны сердца		Тахикардия		
Нарушения со стороны сосудов		«Приливы» Тромбоз легочной артерии (1,3%) (G3/4 1,1%) ^a	Тромбоз глубоких вен	
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и	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%)	

средостения				
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	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 аспаратаминотрансферазы (АСТ) (7,7%) (G3/4 1,4%) ^d Повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) (7,6%) (G3/4 1,9%) ^d Повышение активности гаммаглутамилтрансферазы (1,7%) (G3/4 0,9%) ^d Гипербилирубинемия (1,4%) (G3/4 0,4%)	Гепатотоксичность (0,8%) (G3/4 0,6%)	
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Алопеция	Сыпь (4,9%) (G3/4 0,1%) Зуд (3,9%) (G3/4 0,1%) ^d Поражение ногтей Ночная потливость Сухость кожи Эритема Гипергидроз Ладонно-подошвенная эритродизестезия (1,0%) (G3/4 0,1%) ^d	Ангioneвротический отек	** Синдром Стивенса-Джонсона / токсический эпидермальный некролиз ^b
Нарушения 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		
Нарушения 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-ой степени.

^b Спонтанные сообщения.

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

^d Только степень 3.

*Редко.

**Частота не известна.

В целом, 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 нейтропии (АЧН < 0,5 x 10⁹/л) составило 8 дней.

В исследовании EMBRACE снижение числа нейтрофилов до значений < 0,5 x 10⁹/л, длящееся более 7 дней, встречалось в 13 % случаев.

При саркомах мягких тканей сообщения о нейтропии, возникшей в ходе лечения встречались реже (37,4 % случаев), чем при раке молочной железы (57,9 % случаев). Всего нейтропения вместе с патологически измененными нейтрофилами встречалась с частотой 76 % и 84,3 % соответственно. Медиана длительности терапии составила 12,0 недель для пациентов с саркомами мягких тканей и 15,9 недель для пациентов с раком молочной железы.

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

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

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

Диссеминированное внутрисосудистое свёртывание крови

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

Периферическая нейропатия

Среди 1559 пациентов с раком молочной железы наиболее частым побочным явлением, приводящим к отмене терапии эрибулином, была периферическая нейропатия (3,4 %). Медиана до появления периферической нейропатии 2 степени составила 12,6 недель (после 4 циклов). У 2 из 404 пациентов с саркомами мягких тканей периферическая нейропатия привела к отмене терапии эрибулином. Медиана до появления периферической нейропатии 2 степени составила 18,4 недель.

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

У пациентов с раком молочной железы с предшествующей периферической нейропатией 1 или 2 степени частота возникновения периферической нейропатии 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 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.

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.

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.

Антидот при передозировке препаратом Халавен[®] неизвестен. В случае передозировки рекомендуется постоянное наблюдение за пациентом и использование симптоматической терапии.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

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 жёлчных кислот (BSEP).

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

Влияние эрибулина на фармакокинетику других лекарственных средств

Согласно исследованиям *in vitro*, эрибулин может быть слабым ингибитором изофермента CYP3A4. Данные *in vivo* не доступны. При одновременном применении с лекарственными средствами, обладающими узким терапевтическим диапазоном и метаболизирующимися преимущественно изоферментом CYP3A4 (например, алфентанил, циклоспорин, эрготамин, фентанил, пимозид, хинидин, 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, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, OATP1B1 и OATP1B3.

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 «Способ применения и дозы».

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

Сообщалось о случаях фебрильной нейтропении, нейтропенического сепсиса, сепсиса и септического шока с летальным исходом.

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

Периферическая нейропатия

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

Пациенты с предшествующей периферической нейропатией более чем 2 степени тяжести не включались в клинические исследования. Тем не менее, у пациентов с предшествующей нейропатией 1 или 2 степени тяжести не наблюдался большой 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 том числе антиаритмических IA и III классов). До начала лечения препаратом Халавен® рекомендуется устранить электролитный дисбаланс (например, гипокалиемию, гипомагниемию), 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 °С на рассеянном свете составляет 4 ч, а в условиях холодильника (2-8 °С) – 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 °С, за исключением тех ситуаций, когда разведение исходного раствора осуществлялось в стандартизованных контролируемых асептических условиях.

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

Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с 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.

Форма выпуска

Раствор для внутривенного введения, 0,5 мг/мл.

По 2 мл препарата во флаконах из прозрачного бесцветного гидролитического стекла типа I (Ф. США) номинальной вместимостью 5 мл, укупоренных серыми бутилкаучуковыми пробками с тефлоновым покрытием (Teflon® 2) и закатанных алюминиевыми колпачками, снабженными отрывными пластиковыми дисками синего цвета.

По 1 или 6 флаконов вместе с инструкцией по применению в картонной пачке.

Места вскрытия картонной пачки заклеены двумя прозрачными защитными стикерами.

Условия хранения

Хранить при температуре от 8 до 25 °С.

Не замораживать и не хранить в холодильнике.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

4 года.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение:

Эйсai Юроп Лимитед, Соединенное Королевство.

Eisai Europe Limited, European Knowledge Centre, Mosquito Way, Hatfield, Hertfordshire AL10 9SN, United Kingdom.

Производство готовой лекарственной формы и первичная упаковка:

Биоген Ю.Эс. Корпорейшн, США.

Biogen U.S. Corporation, 900 Davis Drive, Research Triangle Park, NC 27709, USA.

или

БСП Фармасьютикалс С.п.А., Италия.

BSP Pharmaceuticals S.p.A., Via Appia Km 65,561 (loc. Latina Scalo) - 04013 Latina (LT), Italy.

Вторичная упаковка и выпускающий контроль качества:

Эйсai Мануфэкчуринг Лимитед, Соединенное Королевство.

Eisai Manufacturing Limited, European Knowledge Centre, Mosquito Way, Hatfield, Hertfordshire AL10 9SN, United Kingdom.

или

ОАО «Фармстандарт-УфаВИТА», Россия.

450077, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Худайбердина, д. 28.

Организация, уполномоченная принимать претензии на территории Российской Федерации:

ООО «Эйсai»

117342, г. Москва, ул. Профсоюзная, д.65, к.1.

Телефон: +7 (495) 580 70 26.

Факс: +7 (495) 580 70 28.

Электронная почта: info_russia@eisai.net.

Данная версия инструкции действует с 17.10.2017