

## ИНСТРУКЦИЯ

### ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

#### **Халавен® (Halaven®)**

**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 рН 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 G<sub>2</sub>/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/м<sup>2</sup>).

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 <sup>14</sup>С-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/м<sup>2</sup>). 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/м<sup>2</sup>.

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<sub>max</sub>).

Исследования *in vitro* показали, что эрибулин не является субстратом транспортера органических катионов (OCT1).

После введения пациентам <sup>14</sup>С-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/м<sup>2</sup> пациентам с легкой печеночной недостаточностью и в дозе 0,7 мг/м<sup>2</sup> - пациентам с печеночной недостаточностью средней степени тяжести обеспечивало примерно ту же экспозицию, что и при применении 1,4 мг/м<sup>2</sup> 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 адъювантном режиме или в условиях метастатической формы заболевания за исключением тех пациентов, которым не могли назначаться данные препараты.

- с неоперабельной липосаркомой, получившим ранее химиотерапию антрациклинами по поводу распространенного или метастатического заболевания (за исключением тех пациентов, которым не могли назначаться данные препараты).

### **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<sup>®</sup> у беременных нет. В доклинических исследованиях эрибулин оказывал эмбриотоксическое, фетотоксическое и тератогенное действие. Халавен<sup>®</sup> не следует применять при беременности.

Женщины фертильного возраста должны быть проинформированы о необходимости предохранения от беременности при использовании ими или их партнерами препарата Халавен<sup>®</sup>, а также об обязательном применении эффективных методов контрацепции в период лечения препаратом Халавен<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> существует вероятность развития необратимого бесплодия.

#### **Способ применения и дозы**

Внутривенно.

Лечение препаратом Халавен<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> составляет 1,4 мг/м<sup>2</sup>. 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<sup>®</sup> в 1-й или 8-й день цикла терапии необходимо отложить при наличии какого-либо из следующих состояний:

- Абсолютное число нейтрофилов (АЧН) < 1 x 10<sup>9</sup>/л.
- Количество тромбоцитов < 75 x 10<sup>9</sup>/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
<b>Гематологические:</b>	
Нейтропения < 0.5 x 10 <sup>9</sup> /л продолжительностью более 7 дней	1,1 мг/м <sup>2</sup>
Нейтропения < 1 x 10 <sup>9</sup> /л, осложненная лихорадкой или инфекцией	
Тромбоцитопения < 25 x 10 <sup>9</sup> /л	
Тромбоцитопения < 50 x 10 <sup>9</sup> /л), осложненная кровотечением или требующая переливания крови/тромбоцитарной массы	
<b>Негематологические:</b>	
Любые нежелательные реакции 3 или 4 степени в предыдущем цикле	
<b>Рецидив любой из вышеуказанных гематологических или негематологических нежелательных реакций</b>	
Несмотря на снижение дозы до 1,1 мг/м <sup>2</sup>	0,7 мг/м <sup>2</sup>
Несмотря на снижение дозы до 0,7 мг/м <sup>2</sup>	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<sup>®</sup> для пациентов с легкой печеночной недостаточностью (класс А по Чайлд-Пью) составляет 1,1 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в течение 2-5 минут в 1-й и 8-й дни 21-дневного лечебного цикла.

Рекомендуемая доза препарата Халавен<sup>®</sup> для пациентов с печеночной недостаточностью средней степени тяжести (класс В по Чайлд-Пью) составляет 0,7 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в течение 2-5 минут в 1-й и 8-й дни 21-дневного цикла терапии.

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

#### 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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup>. Прочие побочные эффекты включают утомляемость, алопецию, повышение активности печеночных ферментов, сепсис и мышечно-скелетную боль.

Профиль безопасности комбинации препарата Халавен<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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
<b>Инфекционные и паразитарные заболевания</b>		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%) <sup>a</sup> Нейтропенический сепсис (0,2%) (G3/4 0,2%) Септический шок (0,2%) (G3/4 0,2%) <sup>a</sup>	
<b>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</b>	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%) <sup>a</sup> Тромбоцитопения (4,2%) (G3/4 0,7%)		*Диссеминированное внутрисосудистое свёртывание крови <sup>b</sup>
<b>Нарушения обмена веществ и питания</b>	Снижение аппетита (22,5%) (G3/4 0,7%) <sup>d</sup>	Гипокалиемия (6,8%) (G3/4 2,0%) Гипомагниемия (2,8%) (G3/4 0,3%) Обезвоживание (2,8%) (G3/4 0,5%) <sup>d</sup> Гипергликемия Гипофосфатемия Гипокальциемия		
<b>Нарушения психики</b>		Бессонница Депрессия		
<b>Нарушения со стороны нервной системы</b>	Периферическая нейропатия <sup>c</sup> (35,9%) (G3/4 7,3%) Головная боль (17,5%) (G3/4 0,7%)	Дисгевзия Головокружение (9,0%) (G3/4 0,4%) <sup>d</sup> Гипестезия Летаргия Нейротоксичность		
<b>Нарушения со стороны органа зрения</b>		Повышение слезоотделения (5,8%) (G3/4 0,1%) <sup>d</sup> Конъюнктивит		
<b>Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения</b>		Вертиго Звон в ушах		
<b>Нарушения со стороны сердца</b>		Тахикардия		
<b>Нарушения со стороны сосудов</b>		«Приливы» Тромбоэмболия легочной артерии (1,3%) (G3/4 1,1%) <sup>a</sup>	Тромбоз глубоких вен	
<b>Нарушения со стороны дыхательной</b>	Диспноэ (15,2%) (G3/4 3,5%) <sup>a</sup> Кашель (15,0%)	Орофарингеальная боль Носовое	Интерстициальные заболевания легких (0,2%) (G3/4 0,1%)	

системы, органов грудной клетки и средостения	(G3/4 0,5%) <sup>d</sup>	кровотечение Ринорея		
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Тошнота (35,7%) (G3/4 1,1%) <sup>d</sup> Запор (22,3%) (G3/4 0,7%) <sup>d</sup> Диарея (18,7%) (G3/4 0,8%) Рвота (18,1%) (G3/4 1,0%)	Боль в животе Стоматит (11,1%) (G3/4 1,0%) <sup>d</sup> Сухость ротовой полости Диспепсия (6,5%) (G3/4 0,3%) <sup>d</sup> Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь Вздутие живота	Изъязвление слизистой оболочки ротовой полости Панкреатит	
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей		Повышение активности аспаргатаминотрансфразы (АСТ) (7,7%) (G3/4 1,4%) <sup>d</sup> Повышение активности аланинаминотрансфразы (АЛТ) (7,6%) (G3/4 1,9%) <sup>d</sup> Повышение активности гаммаглутамилтрансфразы (1,7%) (G3/4 0,9%) <sup>d</sup> 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%) <sup>d</sup> Поражение ногтей Ночная потливость Сухость кожи Эритема Гипергидроз Ладонно-подошвенная эритродизестезия (1,0%) (G3/4 0,1%) <sup>d</sup>	Ангioneвротический отек	**Синдром Стивенса-Джонсона / токсический эпидермальный некролиз <sup>b</sup>
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%) <sup>d</sup>	Боль в костях (6,7%) (G3/4 1,2%) Мышечный спазм (5,3%) (G3/4 0,1%) <sup>d</sup> 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%) <sup>d</sup> Периферический отек Боль Озноб		

		Боль в груди Гриппоподобный синдром		
<b>Лабораторные и инструментальные данные</b>	Снижение массы тела (11,4%) (G3/4 0,4%) <sup>d</sup>			

<sup>a</sup> Включая 1 или 2 случая 5-ой степени.

<sup>b</sup> Спонтанные сообщения.

<sup>c</sup> Включая термины: периферическая нейропатия, периферическая моторная нейропатия, полинейропатия, парестезия, периферическая сенсорная нейропатия, периферическая сенсомоторная нейропатия и демиелинизирующая полинейропатия.

<sup>d</sup> Только степень 3.

\*Редко.

\*\*Частота не известна.

В целом, препарат Халавен<sup>®</sup> 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 x 10<sup>9</sup>/л) составило 8 дней.

В исследовании EMBRACE снижение числа нейтрофилов до значений < 0,5 x 10<sup>9</sup>/л, длящееся более 7 дней, встречалось в 13 % случаев.

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

Сообщалось о случаях фебрильной нейтропении, нейтропенического сепсиса, сепсиса и септического шока с летальным исходом. Среди 1963 пациентов с саркомами мягких тканей и раком молочной железы, получавших эрибулин в рекомендованных дозах в ходе клинических исследований наблюдалось по одному летальному случаю

нейтропенического сепсиса (0,1 %) и фебрильной нейтропении (0,1 %), а также 3 летальных случая сепсиса (0,2 %) и один случай септического шока (0,1 %).

При тяжелой нейтропении по решению лечащего врача и в соответствии с действующими рекомендациями может быть назначен гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ) или его аналог. В двух клинических исследованиях Фазы 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<sup>®</sup>, 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<sup>®</sup>.

У пациентов с раком молочной железы с предшествующей периферической нейропатией 1 или 2 степени частота возникновения периферической нейропатии 3 степени при лечении препаратом Халавен<sup>®</sup> 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<sub>max</sub>) 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**

При температуре не выше 25 °С.

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:**

Эйсай 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:**

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:**

Эйсай 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 «Эйсай».

117342, г. Москва, ул. Профсоюзная, д. 65, к. 1, этаж 21, комн. 5.02.

Телефон: +7 (495) 580 70 26.

+7 (495) 580 70 27.

Электронная почта: [info\\_russia@eisai.net](mailto:info_russia@eisai.net).

**Данная версия инструкции действует с 23.05.2022**

*«Компания Эйсай не рекомендует применять препараты компании способами, отличными от описанных в инструкции по применению»*