Халавен

Международное непатентованное название (Действующее вещество):

- Эрибулин

Полезные ссылки:

Цена в Яндексе Горздрав Столички Апрель
Госреестр[МНН] Википедия[МНН]
РЛС VIDAL Mail.Ru Drugs.com[англ]

Форма выпуска:

Раствор для в/в введения прозрачный, бесцветный.

	1 мл
эрибулин	0.5 мг

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

2 мл - флаконы (1) - пачки картонные.

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

Эрибулин относится к ингибиторам динамики микротрубочек нетаксанового ряда, принадлежащим к галихондриновой фуппе противоопухолевых средств. По своей структуре препарат представляет собой упрощенный синтетический аналог галихондрина B, натурального вещества, выделенного из морской губки Halichondriaokadai.

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 алтимитотический механизм, ведущий к блокаде клеточного цикла в фазах G_2/M (стадии клеточного цикла GAP 2/митоза) и нарушению формирования митотических веретен, что, в итоге, приводит к апоптотической гибели клетки в результате длительной блокировки митоза.

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 объем распределения (в среднем, варьирующим от 43 до 114 л/м^2).

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

В первичной культуре гепатоцитов человека не было обнаружено индуцирующего потенциала эрибулина в отношении изоферментов 1А или 3А (в концентрациях до 5 μМ), а также 2С9 или 2С19 (до 10 μМ) цитохрома Р450.

После введения пациентам ^{14}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, варьирующим от 1,16 до 2,42 л/ч/м^2). При еженедельном введении эрибулина значимой кумуляции не наблюдается. Фармакокинетические параметры эрибулина не зависят от дозы или времени в интервале от 0,22 до 4,0 мг/м^2.

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. После введения пациентам ^{14}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 легкой (класс А по Чайдд-Пью) или умеренной (класс В по Чайлд-Пью) печеночной недостаточностью, 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 2,5 раза. Применение препарата Халавен в дозе 1,1 мг/м^2 пациентам с легкой печеночной недостаточностью и в дозе 0,7 мг/м^2 - пациентам с умеренной печеночной недостаточностью обеспечивало примерно ту же экспозицию, что и при применении 1,4 мг/м^2 пациентам с нормальной функцией печени.

Халавен не изучался у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (класс С по Чайлд-Пью).

Фармакокинетика при почечной недостаточности

Специальных исследований фармакокинетики эрибулина у больных с почечной недостаточностью не проводилось. Согласно доступным данным предполагается, что среднегеометрические значения показателей системной экспозиции, нормализованных по дозе, у больных с легкими нарушениями функции почек (клиренс креатинина - КК, 50-80 мл/мин) будут соответствовать значениям у пациентов с нормальной функцией почек. Тем не менее, у больных с умеренными нарушениями функции почек (КК 30-50 мл/мин) среднегеометрические значения показателей системной экспозиции, нормализованных по дозе, увеличивались вдвое в сравнении с данными пациентов с нормальной функцией почек.

Влияние возраста, пола или расы на фармакокинетику

Данные популяционного анализа продемонстрировали отсутствие клинически значимого влияния возраста, пола или расы на фармакокинетические параметры эрибулина

Показания к применению:

— монотерапия у пациентов с местно-распространенным или метастатическим раком молочной железы, получивших ранее не менее двух различных режимов химиотерапии по поводу распространенного заболевания. Предшествующая терапия должна включать антрациклины и таксаны, исключением тех пациентов, которым не могли назначаться данные препараты.

Относится к болезням:

- Рак

Противопоказания:

— гиперчувствительность к эрибулину или какому-либо из вспомогательных веществ;

— тяжелая печеночная недостаточность (отсутствие данных по применению);

— тяжелая почечная недостаточность (отсутствие данных по применению);

— беременность и период грудного вскармливания;

— возраст до 18 лет.

С осторожностью: при синдроме врожденного удлинения интервала Q-T, заболеваниях сердца (сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, брадикардия), электролитном дисбалансе (например, гипокалиемия, гипомагниемия), при одновременном приеме лекарственных средств, удлиняющих интервал Q-T (в том числе антиаритмических LA и III классов).

Способ применения и дозы:

Внутривенно.

Лечение препаратом Халавен следует проводить только под контролем врача, имеющего соответствующий опыт применения цитотоксических лекарственных препаратов. Противорвотные средства рекомендуются в случае возникновения у пациента тошноты и рвоты.

Рекомендуемая доза препарата Халавен составляет 1,4 мг/м^2. 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 10^9/л

— Количество тромбоцитов <75 x 10^9/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. Рекомендации по снижению дозы препарата Халавен.

Нежелательные реакции после введения препарата Халавен	**Рекомендуемая доза**
Нейтропения < 0.5 x 10^9/л, продолжительностью более 7 дней	1,1 мг/м^2
Нейтропения < 1 x 10^9/л, осложненная лихорадкой или инфекцией	
Тромбоцитопения < 25 x 10^9/л	
Тромбоцитопения < 50 x 10^9/л, требующая переливания крови/тромбоцитарной массы	
Негематологические нежелательные реакции 3 или 4 степени	
Пропуск или отсрочка введения препарата на 8-й день 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 из-за токсичности ее обратное повышение в последующих циклах не рекомендуется.

Не требуется специальных действий в случае отмены лечения препаратом Халавен.

Применение у пациентов с печеночной недостаточностью

Рекомендуемая доза препарата Халавен для пациентов с легкой печеночной недостаточностью (класс А по Чайлд-Пью) составляет 1,1 мг/м^2 внутривенно в течение 2-5 минут в 1-й и 8-й дни 21-дневного лечебного цикла Рекомендуемая доза препарата Халавен для пациентов с умеренной печеночной недостаточностью (класс В по Чайлд-Пью) составляет 0,7 мг/м внутривенно в течение 2-5 минут в 1-й и 8-й дни 21-дневного цикла терапии.

Опыт применения препарата Халавен у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (класс С по Чайлд-Пью) отсутствует.

Применение у пациентов с почечной недостаточностью

Специальных рекомендаций по изменению дозы у пациентов с легкой почечной недостаточностью нет. Рекомендуемая доза препарата Халавен для пациентов с умеренной почечной недостаточностью (КК 30-50 мл/мин) составляет 1,1 мг/м^2 внутривенно в течение 2-5 минут в 1-й и 8-й дни 21-дневного лечебного цикла. Безопасность применения препарата Халавен у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (КК < 30 мл/мин) не изучалась.

Применение у детей

Данные по безопасности и эффективности препарата Халавен у пациентов моложе 18 лет отсутствуют.

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:

Для обозначения частоты нежелательных явлений используется следующая классификация: очень часто (≥ 1/10 случаев); часто (≥ 1/100, < 1/10); нечасто (≥ 1/1000, <1/100); редко (≥ 1/10000, < 1/1000); очень редко (< 1/10000) и неизвестно (частота не может быть определена из имеющихся данных).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Очень часто: нейтропения, лейкопения, анемия.

Часто: фебрильная нейтропения, тромбоцитопения, лимфопения.

Нарушения со стороны метаболизма

Очень часто: снижение аппетита.

Часто: гипокалиемия, гипомагнисмия, обезвоживание, гипергликемия, гипофосфатемия.

Психические нарушения

Часто: бессонница депрессия.

Нарушения со стороны нервной системы

Очень часто: периферическая нейропатия (сенсорная, моторная и сенсомоторная нейропатия), парестезии, полинейропатия (включая лемиелинизирующую полинейропатию), головная боль.

Часто: дисгевзия, головокружение, гипестезия, летаргия, нейротоксичность.

Нарушения со стороны органа зрения

Часто: повышение слезоотделения, конъюнктивит.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения

Часто: головокружение, связанное с нарушением вестибулярного аппарата.

Нечасто: звон в ушах.

Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы

Часто: «приливы», тахикардия.

Нечасто: тромбоз (включая тромбоз глубоких вен и тромбоэмболию легочной артерии).

Нарушения со стороны органов дыхания, органов грудной клетки и средостения

Часто: одышка, кашель, орофарингеальная боль, носовое кровотечение, ринорея, назофарингит, ринит, инфекция верхних дыхательных путей.

Нечасто: интерстициальные заболевания легких.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ)

Очень часто: тошнота, запор, диарея, рвота.

Часто: стоматит, сухость ротовой полости, диспепсия, боль в животе, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, изъязвление слизистой оболочки ротовой полости, кандидиаз полости рта, вздутие живота.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Часто: повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) в крови.

Нечасто: нарушение функции печени, гипербилирубинемия.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Нечасто: дизурия, гематурия, протеинурия, почечная недостаточность, инфекция мочевыводящих путей.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Очень часто: алопеция.

Часто: сыпь, зуд, поражение ногтей, ночная потливость, ладонно-подошвенная эритродизестезия, сухость кожи, эритема, гипергидроз.

Нечасто: агионевротическй отек.

Нарушения со стороны костно-мышечной и соединительной ткани

Очень часто: артралгия, миалгия.

Часто: боль в конечностях, мышечный спазм, мышечная слабость, мышечная боль, боль в спине, боль в груди, боль в костях.

Прочие

Очень часто: утомляемость и астения, лихорадка.

Часто: воспаление слизистых оболочек, периферические отеки, озноб, гриппоподобный синдром, снижение массы тела присоединение вторичных инфекций.

Нечасто: пневмония, нейтропенический сепсис, герпес слизистой оболочки полости рта, опоясывающий лишай.

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.

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.

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.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

Эрибулин преимущественно экскретируется с желчью. Транспортный белок, отвечающий за этот процесс, не выявлен. В связи с этим, не рекомендуется одновременное с эрибулином применение препаратов (например, таких как, циклоспорин, ритонавир, саквинавир, лопинавир, эфавиренц, эмтрицитабин, верапамил, кларитромицин, хинин, хинидин, дизопирамид и др), являющихся ингибиторами печеночных транспортных белков (органического анион-транспортного белка (OATPs), Р-гликопротеина, белков множественной лекарственной устойчивости (МСП) и др).

Не рекомендуется о довременный прием с рифам ницином, карбамазепином, фенитоином, зверобоем продырявленным, поскольку эти препараты могут привести к заметному снижению концентрации эрибулина в плазме.

Лекарственное взаимодействие с ингибиторами изофермента CYP3A4 цитохрома Р-450 не ожидается. Клинически значимых различий в экспозиции эрибулина (AUC и C_{max}) при его применении совместно с кетоконазолом (ингибитор изофермента CYP3 A4) не наблюдалось.

Эрибулин не оказывает ингибирующего действия на изофсрменты CYP1A2, CYT2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 или CYP3A4 в терапевтическом диапазоне концентраций.

Лекарственная несовместимость

Данный препарат нельзя смешивать с другими лекарственными препаратами.

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

Особые указания и меры предосторожности:

Гематологические

Миелосупрессия является дозозависимой и, в первую очередь, выражается в виде нейтропении. Среднее время до ожидаемого минимума числа нейтрофилов (надир) составляло 13дней, а среднее время до восстановления после тяжелой нейтропении (<0,5 x 10^9/л) составило 8 дней. 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 x 10 /л и числе тромбоцитов выше 100 x 10^9/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 приведенными выше рекомендациями. 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. 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. В клинической практике было показано, что у пациентов с нейропатией, имевшейся до начала терапии препаратом Халавен, не наблюдался больший риск развития новых или ухудшения уже имеющихся

ее симптомов, в отличие от пациентов, не имевших периферической нейропатии до начала терапии препаратом Халавен.

Влияние на репродуктивную функцию

Женщины детородного 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. 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.

Удлинение интервала Q-T

Удлинение интервала Q-T отмечалось на 8-ой день, независимо от концентрации эрибулина и при нормальных* значениях интервала в 1-ый 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 Q-T (в том числе антиаритмических LA 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 больным, имеющим синдром врожденного удлинения интервала Q-T.

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. Хранение препарата после вскрытия упаковки или после его разведения не предусмотрено, за исключением тех ситуаций, когда хранение такого препарата осуществляется в контролируемых и стандартизованных асептических условиях. Если препарат не применяется сразу жеттосле вскрытия упаковки, за сроки и условия его хранения отвечает лицо, работающее с препаратом.

Если Халавен не применяется в виде неразведенного раствора сразу же после вскрытия упаковки, максимальный срок хранения при 25°C на рассеянном свету составляет 4 ч, а в условиях холодильника (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 утилизовать согласно действующим в РФ требованиям.

Влияние на способность управления автомобилем и работы 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 использовать механизмы. Пациентов следует информировать о том, что при появлении чувства усталости или головокружения им нельзя управлять автомобилем или использовать механизмы.

При нарушениях функции почек

Специальных рекомендаций по изменению дозы у пациентов с легкой почечной недостаточностью нет. Рекомендуемая доза препарата Халавен для пациентов с умеренной почечной недостаточностью (КК 30-50 мл/мин) составляет 1,1 мг/м^2 внутривенно в течение 2-5 минут в 1-й и 8-й дни 21-дневного лечебного цикла. Безопасность применения препарата Халавен у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (КК < 30 мл/мин) не изучалась.

При нарушениях функции печени

Рекомендуемая доза препарата Халавен для пациентов с легкой печеночной недостаточностью (класс А по Чайлд-Пью) составляет 1,1 мг/м^2 внутривенно в течение 2-5 минут в 1-й и 8-й дни 21-дневного лечебного цикла Рекомендуемая доза препарата Халавен для пациентов с умеренной печеночной недостаточностью (класс В по Чайлд-Пью) составляет 0,7 мг/м внутривенно в течение 2-5 минут в 1-й и 8-й дни 21-дневного цикла терапии.

Опыт применения препарата Халавен у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (класс С по Чайлд-Пью) отсутствует.

Применение в пожилом возрасте

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

Применение в детском возрасте

Данные по безопасности и эффективности препарата Халавен у пациентов моложе 18 лет отсутствуют.

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:

3 года.

Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

Источник: http://drugs.thead.ru/Halaven