

## Халавен



### Международное непатентованное название (Действующее вещество):

- [Эрибулин](#)

### Полезные ссылки:

[Цена в Яндексe](#) [Горздрав](#) [Столички](#) [Апрель](#)  
[Госреестр](#)<sup>МНН</sup> [Википедия](#)<sup>МНН</sup>  
[РЛС VIDAL](#) [Mail.Ru](#) [Drugs.com](#)<sup>англ</sup>

### Форма выпуска:

**Раствор для в/в введения** прозрачный, бесцветный.

|          |             |
|----------|-------------|
|          | <b>1 мл</b> |
| 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 В, натурального вещества, выделенного из морской губки *Halichondria okadae*.

Эрибулин тормозит фазу роста микротрубочек, не влияя на фазу укорачивания, что приводит к формированию тубулиновых агрегатов, не обладающих функциональной активностью. Противоопухолевое действие эрибулина реализуется через тубулин-опосредованный алтимитотический механизм, ведущий к блокаде клеточного цикла в фазах G<sub>2</sub>/M (стадии клеточного цикла G<sub>2</sub>/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<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*

В первичной культуре гепатоцитов человека не было обнаружено индуцирующего потенциала эрибулина в отношении изоферментов 1A или 3A (в концентрациях до 5 мМ), а также 2C9 или 2C19 (до 10 мМ) цитохрома P450.

После введения пациентам <sup>14</sup>C-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<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 4,0 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. После введения пациентам <sup>14</sup>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 при печеночной недостаточности*

Оценка фармакокинетики эрибулина у пациентов с легкой (класс А по Чайлд-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<sup>2</sup> пациентам с легкой печеночной недостаточностью и в дозе 0,7 мг/м<sup>2</sup> - пациентам с умеренной печеночной недостаточностью обеспечивало примерно ту же экспозицию, что и при применении 1,4 мг/м<sup>2</sup> 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, гипомagnesия), 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<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 в 1-й или 8-й день цикла терапии необходимо отложить при наличии какого-либо из следующих состояний:

- Абсолютное число нейтрофилов (АЧН) < 1 × 10<sup>9</sup>/л
- Количество тромбоцитов < 75 × 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 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 × 10 <sup>9</sup> /л, продолжительностью более 7 дней                     | 1,1 мг/м <sup>2</sup> |
| Нейтропения < 1 × 10 <sup>9</sup> /л, осложненная лихорадкой или инфекцией                  |                       |
| Тромбоцитопения < 25 × 10 <sup>9</sup> /л                                                   |                       |
| Тромбоцитопения < 50 × 10 <sup>9</sup> /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                      |                       |

| <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 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<sup>2</sup> 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<sup>2</sup> 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<sup>2</sup> 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 ( $\geq 1/10$  случаев); часто ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); нечасто ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); редко ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ); 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, гипомagnesия, 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 леммелинизирующую 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: ангионевротический 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, циклоsporин, 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 изоферменты 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 13 дней, а среднее время до восстановления после тяжелой нейтропении ( $<0,5 \times 10^9/\text{л}$ ) 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  $1,5 \times 10^9/\text{л}$  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 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 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 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 же после 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 свете 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 утилизировать 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<sup>2</sup> 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<sup>2</sup> 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<sup>2</sup> 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°C. 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>