ЛП-№(003562)-(РГ-RU) от 31.10.2023

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.10.2023 № 21673
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Халавен, 0,5 мг/мл, раствор для внутривенного введения.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: эрибулин.

Каждый мл раствора для внутривенного введения содержит 0,5 мг эрибулина мезилата.
Каждый флакон содержит 1 мг эрибулина мезилата в 2 мл раствора.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для внутривенного введения.
Прозрачный бесцветный раствор.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

Халавен показан к применению у взрослых:

- с местно-распространенным или метастатическим раком молочной железы, получивших 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, получивших ранее химиотерапию антрациклинами по поводу распространенного или метастатического заболевания (за исключением тех пациентов, которым не могли назначаться данные препараты).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.10.2023 № 21673
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

4.2 Режим дозирования и способ применения

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.

Режим дозирования

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-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 терапии

Рекомендации по расчету дозы при возобновлении терапии приведены в Таблице 1:

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.10.2023 № 21673
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Таблица 1.

Нежелательные реакции после предыдущего введения препарата Халавен	**Рекомендуемая доза**
Гематологические:	
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, 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.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции печени

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/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 печеночной недостаточностью средней степени тяжести (класс В по Чайлд-Пью) составляет 0,7 мг/м^2 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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.10.2023 № 21673
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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.

Пациенты с нарушением функции почек

У некоторых пациентов с почечной недостаточностью средней или тяжелой степени тяжести (клиренс креатинина (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 нежелательных реакций (см. раздел 5.2).

Пациенты пожилого возраста

Специальных рекомендаций для лиц пожилого возраста по изменению дозы не предусмотрено (см. раздел 4.8).

Дети

Применение препарата Халавен 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 на данный момент не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Препарат Халавен вводится внутривенно. Назначенная доза вводится внутривенно в течение 2-5 минут. Перед введением следует обеспечить хороший доступ к периферическим венам или к центральной вене. Препарат Халавен не оказывает раздражающего или некротизирующего действия в месте введения. В случае экстравазации лечение должно быть симптоматическим.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.10.2023 № 21673
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Инструкция по разведению препарата перед введением приведена в разделе 6.6.

Меры предосторожности, принимаемые перед применением препарата или при обращении с ним

Информация по работе с цитотоксическими препаратами приведена в разделе 6.6.

4.3 Противопоказания

- Гиперчувствительность к эрибулину или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Беременность и период грудного вскармливания.

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

Гематология

Миелосупрессия является дозозависимой и, в первую очередь, выражается в виде нейтропении (см. раздел 4.8). 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 х 10^9/л и числе тромбоцитов выше 100 х 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 рекомендациями, приведенными в разделе 4.2.

При активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) или аспартатаминотрансферазы (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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.10.2023 № 21673
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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 (см. раздел 4.2).

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 больший риск развития новых или ухудшения уже имеющихся ее симптомов в сравнении с пациентами, включенными в исследование без данного состояния.

Удлинение интервала QT

В неконтролируемом открытом исследовании ЭКГ на 26 пациентах, удлинение интервала QT отмечалось на 8-й день, независимо от концентрации эрибулина и при нормальных значениях интервала в 1-й день. На фоне лечения препаратом Халавен мониторинг ЭКГ рекомендуется проводить у пациентов с сердечной недостаточностью и брадиаритмиями, а также при одновременном приеме лекарственных средств, удлиняющих интервал QT (в 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 эрибулин пациентам, имеющим синдром врожденного удлинения интервала QT.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.10.2023 № 21673
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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).

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

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 (площадь под фармакокинетической кривой, описывающей зависимость «концентрация/время» (AUC) и максимальной концентрации (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, сиролимус, такролимус) следует проявлять осторожность и вести наблюдение за нежелательными реакциями.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.10.2023 № 21673
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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.

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом (контрацепция у мужчин и женщин)

Женщины с детородным потенциалом 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.

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 (см. раздел 4.3).

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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.10.2023 № 21673
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

При применении препарата Халавен могут наблюдаться такие нежелательные реакции 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.

4.8 Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

К наиболее часто встречающимся нежелательным 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 нежелательным реакциям при терапии препаратом Халавен. Прочие нежелательные реакции 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.

Табличное резюме нежелательных реакций

В Таблице 2 представлена частота возникновения нежелательных реакций, 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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.10.2023 № 21673
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Для обозначения частоты нежелательных реакций используется следующая классификация: очень часто (≥ 1/10 случаев); часто (≥ 1/100, < 1/10); нечасто (≥ 1/1000, <1/100), редко (≥ 1/10000, < 1/1000) и частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно). В пределах каждой группы нежелательные реакции представлены в порядке убывания частоты. Если применимо, приведены общая и суммарная по нежелательным реакциям 3 и 4 степени частота встречаемости.

Таблица 2.

Класс систем и органов	**Очень часто**	**Часто**	**Нечасто**	**Редко или частота неизвестна**
Инфекции и инвазии		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 метаболизма 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 Гипокальциемия		
Психические нарушения		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		

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.10.2023 № 21673
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта		Вертиго Звон в ушах		
Нарушения со стороны сердца		Тахикардия		
Нарушения со стороны сосудов		«Приливы» Тромбоэмболия легочной артерии (1,3%) (G3/4 1,1%)[a]	Тромбоз глубоких вен	
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Диспноэ (15,2%) (G3/4 3,5%)[a] Кашель (15,0%) (G3/4 0,5%)[d]	Орофарингеальная боль Носовое кровотечение Ринорея	Интерстициальные заболевания легких (0,2%) (G3/4 0,1%)	
Желудочно-кишечные нарушения	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 аспартатаминотрансферазы (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]	Ангионевротический отек	**Синдром Стивенса-Джонсона / токсический эпидермальный некролиз[b]
Нарушения со стороны мышечной, скелетной 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		

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.10.2023 № 21673
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей		Дизурия	Гематурия Протеинурия Почечная недостаточность	
Общие нарушения и реакции 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 неизвестна.

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

Описание отдельных нежелательных реакций

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 х 10^9/л) составило 8 дней.

В исследовании EMBRACE снижение числа нейтрофилов до значений < 0,5 х 10^9/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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.10.2023 № 21673
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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-КФС получали 18 % и 13 % пациентов соответственно. В исследовании фазы 3 у пациентов с саркомами мягких тканей (Исследование 309) 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 частой нежелательной реакцией, приводящей 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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.10.2023 № 21673
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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 с нормальным/аномальным уровнем активности печеночных ферментов до лечения эрибулином, сообщалось об увеличении активности печеночных ферментов с началом терапии. Такие увеличения чаще всего наблюдались в начале лечения эрибулином (в 1-2 цикле). Хотя это происходило, скорее всего, вследствие адаптации печени к лечению эрибулином, о гепатотоксичности также сообщалось.

Прочие особые популяции

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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.10.2023 № 21673
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза:

Российская Федерация
Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор).
109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1.
Телефон: +7 800 550 99 03.
Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru.
Сайт: https://www.roszdravnadzor.gov.ru

Республика Казахстан
РГП на ПВХ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан.
010000, г. Астана, район Байконыр, ул. А. Иманова, д.13.
Телефон: + 7 (7172) 23 51 35.
Электронная почта: farm@dari.kz.
Сайт: https://www.ndda.kz/

4.9 Передозировка

Симптомы

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.10.2023 № 21673
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

реакция гиперчувствительности 3 степени на 3-й день и нейтропения 3 степени - на 7-й. Обе нежелательные реакции разрешились при помощи поддерживающей терапии.

Лечение

Антидот при передозировке препарата Халавен неизвестен. В случае передозировки рекомендуется постоянное наблюдение за пациентом и использование симптоматической терапии.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевое средство.

Код АТХ: L01XX41.

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

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_2/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)

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.10.2023 № 21673
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

фенотипический переход более агрессивных мезенхимальных фенотипов в менее агрессивные эпителиальные посредством инверсии эпителиально-мезенхимального перехода.

Клиническая эффективность и безопасность

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.

Дети

Информация о применении препарата у детей представлена в разделе 4.2.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.10.2023 № 21673
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

5.2 Фармакокинетические свойства

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^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 %.

Биотрансформация

После введения пациентам ^{14}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.

Элиминация

Эрибулин обладает низким значением клиренса (в среднем, варьирующимся 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 3,53 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. Однако показано, что в клинически значимых концентрациях эрибулин не является ингибитором Р-гликопротеина *in vitro*.

In vivo сопутствующее введение кетоконазола, являющего ингибитором Р-гликопротеина, не оказывает влияния на фармакокинетические параметры эрибулина (AUC и C_{max}).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.10.2023 № 21673
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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

После введения пациентам ^{14}C-меченного эрибулина примерно 82 % дозы выводилось с калом и 9 % - с мочой, что говорит о том, что почечный клиренс не является значимым путем выведения препарата. Большую часть радиоактивной метки в кале и моче представлял неизмененный эрибулин.

Печеночная недостаточность

Оценка фармакокинетики эрибулина у пациентов с печеночной недостаточностью легкой (класс А по Чайлд-Пью) или средней (класс В по Чайлд-Пью) степени тяжести, связанной с образованием метастазов в печени, по сравнению с пациентами с нормальной функцией печени (n=6), показала, что экспозиция эрибулина в первых двух группах пациентов была выше, соответственно, в 1,8 и 3 раза.

Применение препарата Халавен в дозе 1,1 мг/м^2 пациентам с легкой печеночной недостаточностью и в дозе 0,7 мг/м^2 - пациентам с печеночной недостаточностью средней степени тяжести обеспечивало примерно ту же экспозицию, что и при применении 1,4 мг/м^2 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.

Почечная недостаточность

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.10.2023 № 21673
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

недостаточностью средней и тяжелой степени тяжести наблюдалось увеличение AUC с поправкой на дозу в 1,5 раза.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Этанол
Хлористоводородная кислота (для коррекции pH)
Натрия гидроксид (для коррекции pH)
Вода для инъекций

6.2 Несовместимость

Препарат нельзя смешивать с другими лекарственными средствами, а также разводить в 5 % растворе декстрозы.

6.3 Срок годности (срок хранения)

Невскрытый флакон

4 года.

После первого вскрытия

С микробиологической точки зрения Халавен следует использовать немедленно. Если препарат не применяется сразу же, за сроки и условия его хранения отвечает лицо, работающее с препаратом. Срок хранения обычно не превышает 24 часов при температуре 2-8 °C, за исключением тех ситуаций, когда разведение исходного раствора осуществлялось в стандартизованных контролируемых асептических условиях.

Химическая и физическая стабильность при использовании препарата Халавен в виде неразведенного раствора в шприце была продемонстрирована до 4 часов при температуре 15-25 ºC на рассеянном свету или до 24 часов при температуре 2-8 ºC.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.10.2023 № 21673
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Химическая и физическая стабильность при использовании препарата Халавен виде разведенного раствора (в концентрациях от 0,02 мг/мл до 0,2 мг/мл в 0,9 % растворе натрия хлорида для инъекций) была продемонстрирована до 72 ч при температуре 2-8 ºС.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

Условия хранения после разбавления, первого вскрытия лекарственного препарата см. в разделе 6.3.

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

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

По 1 или 6 флаконов вместе с инструкцией по медицинскому применению (листком-вкладышем) в картонной пачке.

Места вскрытия картонной пачки заклеены двумя прозрачными защитными стикерами.

Не все размеры упаковок могут быть доступны для реализации.

6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом

Специальные меры предосторожности при использовании

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

Препарат 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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.10.2023 № 21673
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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.

Инструкция по разведению препарата перед введением

Препарат Халавен разводят в асептических условиях не более чем в 100 мл 0,9 % раствора натрия хлорида для инъекций.

Утилизация

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Соединенное Королевство / United Kingdom
Эйсай Юроп Лимитед / Eisai Europe Limited
European Knowledge Centre, Mosquito Way, Hatfield, Hertfordshire AL10 9SN
Тел.: +44 (0)208 600 1400

7.1 Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация
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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.10.2023 № 21673
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Республика Казахстан
ТОО «НеоТекФарм»
050013, г. Алматы, ул. Тимирязева 18а.
Телефон: +7 (727)332 40 48 доб. 1131
Электронная почта: phv@neotechpharm.kz.

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Халавен доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» http://eec.eaeunion.org.