

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

МИНЗДРАВ РОССИИ

17 001782- 25 11 14

СОГЛАСОВАНО

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Халавен®

наименование лекарственного препарата

раствор для внутривенного введения, 0,5 мг/мл

лекарственная форма, дозировка

Эйсай Юроп Лимитед, Соединенное Королевство

наименование юридического лица, на имя которого выдано регистрационное удостоверение, страна

Эйсай Мануфэкчуриг Лимитед, Соединенное Королевство

наименование производителя, страна

Изменение № 1

Дата внесения Изменения « » 25 11 14 20 г.

Старая редакция	Новая редакция
Торговое название: Халавен	Торговое название: Халавен®
Фармакологические свойства Фармакодинамика Эрибулин относится к ингибиторам динамики микротрубочек нетаксанового ряда, принадлежащим к галихондриновой группе противоопухолевых средств. По своей структуре препарат представляет собой упрощенный синтетический аналог галихондрина В, натурального вещества, выделенного из морской губки <i>Halichondria okadai</i> . Эрибулин тормозит фазу роста микротрубочек, не влияя на фазу	Фармакологические свойства Фармакодинамика Эрибулин относится к ингибиторам динамики микротрубочек нетаксанового ряда, принадлежащим к галихондриновой группе противоопухолевых средств. По своей структуре препарат представляет собой упрощенный синтетический аналог галихондрина В, натурального вещества, выделенного из морской губки <i>Halichondria okadai</i> . Эрибулин тормозит фазу роста микротрубочек, не влияя на фазу

Старая редакция	Новая редакция
укорачивания, что приводит к формированию тубулиновых агрегатов, не обладающих функциональной активностью. Противоопухолевое действие эрибулина реализуется через тубулин-опосредованный антимитотический механизм, ведущий к блокаде клеточного цикла в фазах G₂/M (стадии клеточного цикла GAP 2/митоза) и нарушению формирования митотических веретен, что, в итоге, приводит к апоптотической гибели клетки в результате длительной блокировки митоза.	укорачивания, что приводит к формированию тубулиновых агрегатов, не обладающих функциональной активностью. Противоопухолевое действие эрибулина реализуется через тубулин-опосредованный антимитотический механизм, ведущий к блокаде клеточного цикла в фазах G₂/M (стадии клеточного цикла GAP 2/митоза) и нарушению формирования митотических веретен, что, в итоге, приводит к апоптотической гибели клетки в результате длительной блокировки митоза. <i>Клиническая эффективность</i> 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.
Фармакокинетика <i>Распределение</i> 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,	Фармакокинетика <i>Распределение</i> 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,

Старая редакция	Новая редакция
варьирующим от 43 до 114 л/м²). Эрибулин слабо связывается с белками плазмы. При концентрациях в плазме человека от 100 до 1000 нг/мл, доля связанного с белками плазмы эрибулина составляет от 49% до 65%. <i>Метаболизм</i> В первичной культуре гепатоцитов человека не было обнаружено индуцирующего потенциала эрибулина в отношении изоферментов 1А или 3А (в концентрациях до 5 мМ), а также 2С9 или 2С19 (до 10 мМ) цитохрома Р450. После введения пациентам ¹⁴С-меченного эрибулина, фракция неизмененного препарата в плазме была подавляющей. Концентрации метаболитов соответствовали менее 0.6% исходного эрибулина, подтверждая тот факт, что значимых метаболитов эрибулина в организме человека не образуется. <i>Выведение</i> Эрибулин обладает низким значением клиренса (в среднем, варьирующим от 1,16 до 2,42 л/ч/м²). При еженедельном введении эрибулина значимой кумуляции не наблюдается. Фармакокинетические параметры эрибулина не зависят от дозы или времени в интервале от 0,22 до 4,0 мг/м². Выводится эрибулин, главным образом, с желчью. Транспортный белок, отвечающий за экскрецию препарата с желчью, в	от 43 до 114 л/м²). Эрибулин слабо связывается с белками плазмы. При концентрациях в плазме человека от 100 до 1000 нг/мл, доля связанного с белками плазмы эрибулина составляет от 49 % до 65 %. <i>Метаболизм</i> После введения пациентам ¹⁴С-меченного эрибулина, фракция неизмененного препарата в плазме была подавляющей. Концентрации метаболитов соответствовали менее 0,6 % исходного эрибулина, подтверждая тот факт, что значимых метаболитов эрибулина в организме человека не образуется. <i>Выведение</i> Эрибулин обладает низким значением клиренса (в среднем, варьирующимся от 1,16 до 2,42 л/ч/м²). При еженедельном введении эрибулина значимой кумуляции не наблюдается. Фармакокинетические параметры эрибулина не зависят от дозы или времени в интервале от 0,22 до 3,53 мг/м². Выводится эрибулин, главным образом, с желчью. Транспортный белок, отвечающий за экскрецию препарата с желчью, в

Старая редакция			Новая редакция		
настоящее	время	неизвестен.	настоящее	время	неизвестен.
Доклинические исследования указывают на участие в этом процессе Р-гликопротеина.			Доклинические исследования указывают на участие в этом процессе Р-гликопротеина. Однако показано, что в клинически значимых концентрациях эрибулин не является ингибитором Р-гликопротеина <i>in vitro</i>.		
После введения пациентам ¹⁴С-меченного эрибулина примерно 82% дозы выводилось с калом и 9% - с мочой, что говорит о том, что почечный клиренс не является значимым путем выведения препарата. Большую часть радиоактивной метки в кале и моче представлял неизмененный эрибулин.			<i>In vivo</i> сопутствующее введение кетоконазола, являющего ингибитором Р-гликопротеина, не оказывает влияния на фармакокинетические параметры эрибулина (AUC и C_{max}). Исследования <i>in vitro</i> показали, что эрибулин не является субстратом транспортера органических катионов (OCT1).		
Фармакокинетика при печеночной недостаточности			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			После введения пациентам ¹⁴С-меченного эрибулина примерно 82 % дозы выводилось с калом и 9 % - с мочой, что говорит о том, что почечный клиренс не является значимым путем выведения препарата. Большую часть радиоактивной метки в кале и моче представлял неизмененный эрибулин.		
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			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),		

Старая редакция	Новая редакция
группах пациентов была выше, соответственно, в 1,8 и 2,5 раза. Применение препарата Халавен в дозе 1,1 мг/м² пациентам с легкой печеночной недостаточностью и в дозе 0,7 мг/м² - пациентам с умеренной печеночной недостаточностью обеспечивало примерно ту же экспозицию, что и при применении 1,4 мг/м² пациентам с нормальной функцией печени. Халавен не изучался у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (класс С по Чайлд-Пью).	показала, что экспозиция эрибулина в первых двух группах пациентов была выше, соответственно, в 1,8 и 3 раза. Применение препарата Халавен® в дозе 1,1 мг/м² пациентам с легкой печеночной недостаточностью и в дозе 0,7 мг/м² - пациентам с печеночной недостаточностью средней степени тяжести обеспечивало примерно ту же экспозицию, что и при применении 1,4 мг/м² пациентам с нормальной функцией печени. Применение препарата Халавен® у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (класс С по Чайлд-Пью), а также с печеночной недостаточностью, связанной с циррозом, не изучалось.
<i>Фармакокинетика при почечной недостаточности</i> 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,	<i>Фармакокинетика при почечной недостаточности</i> 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 < 30 мл/мин) степени тяжести изучалась в исследования Фазы I. Увеличение C_{max} с поправкой на дозу составило – в 1,31 раза для пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести и в 2,02 раза – с тяжелой почечной недостаточностью по сравнению с нормальной функцией почек. Также у пациентов с почечной недостаточностью средней и тяжелой степени тяжести наблюдалось увеличение AUC с поправкой

Старая редакция	Новая редакция
нормализованных по дозе, увеличивались вдвое в сравнении с данными пациентов с нормальной функцией почек. <i>Влияние возраста, пола или расы на фармакокинетику</i> Данные популяционного анализа продемонстрировали отсутствие клинически значимого влияния возраста, пола или расы на фармакокинетические параметры эрибулина.	на дозу в 1,49 раза. Степень тяжести почечной недостаточности не оказывала добавочного эффекта на воздействие эрибулина.
Показания к применению Монотерапия у пациентов с местнораспространенным или метастатическим раком молочной железы, получивших ранее не менее двух различных режимов химиотерапии по поводу распространенного заболевания. Предшествующая терапия должна включать антрациклины и таксаны, за исключением тех пациентов, которым не могли назначаться данные препараты.	Показания к применению Халавен® показан пациентам с местнораспространенным или метастатическим раком молочной железы, получившим ранее не менее одного режима химиотерапии по поводу распространенного заболевания. Предшествующая терапия должна включать антрациклины и таксаны, в адьювантном режиме или в условиях метастатической формы заболевания за исключением тех пациентов, которым не могли назначаться данные препараты.
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.	Противопоказания Гиперчувствительность к эрибулину или какому-либо из вспомогательных веществ. Беременность и период грудного вскармливания.

Старая редакция	Новая редакция
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 IA и III классов).	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 метаболизирующимися 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 <i>Беременность</i> Данных о применении препарата Халавен у беременных нет. В доклинических исследованиях эрибулин оказывал эмбриотоксическое, фетотоксическое и	Применение при беременности и в период грудного вскармливания <i>Беременность</i> Данных о применении препарата Халавен® у беременных нет. В доклинических исследованиях эрибулин оказывал эмбриотоксическое, фетотоксическое и

Старая редакция	Новая редакция
тератогенное действие. Халавен не следует применять при беременности. <i>Лактация</i> 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.	тератогенное действие. Халавен[®] не следует применять при беременности. Женщины фертильного возраста должны быть проинформированы о необходимости предохранения от беременности при использовании ими или их партнерами препарата Халавен[®], а также об обязательном применении эффективных методов контрацепции в период лечения препаратом Халавен[®] и в течение 3 месяцев после его завершения. <i>Лактация</i> 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. <i>Фертильность</i> В доклинических исследованиях наблюдалась тестикулярная токсичность препарата. До начала лечения пациентам мужского пола следует обратиться за консультацией по поводу консервации спермы, поскольку при лечении препаратом Халавен[®] существует вероятность развития необратимого бесплодия.
Способ применения и дозы Внутривенно. Лечение препаратом Халавен следует проводить только под контролем врача,	Способ применения и дозы Внутривенно. Лечение препаратом Халавен[®] следует проводить только под контролем врача,

Старая редакция	Новая редакция
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/м². Данная доза вводится внутривенно в течение 2-5 минут в 1-й и 8-й дни каждого 21-дневного цикла. <i>Отсрочка введения очередной дозы в ходе терапии</i> - 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 × 10⁹/л - Количество тромбоцитов < 75 × 10⁹/л - Негематологическая токсичность 3 или 4 степени. - Введение препарата Халавен на 8-й день цикла может быть отложено максимум на 1 неделю. - Если к 15 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	имеющего соответствующий опыт применения цитотоксических лекарственных препаратов. Противорвотные средства, включая глюкокортикостероиды, рекомендуются в случае возникновения у пациента тошноты и рвоты. Рекомендуемая доза препарата Халавен® составляет 1,4 мг/м². Данная доза вводится внутривенно в течение 2-5 минут в 1-й и 8-й дни каждого 21-дневного цикла. <i>Отсрочка введения очередной дозы в ходе терапии</i> 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 × 10⁹/л - Количество тромбоцитов < 75 × 10⁹/л - Негематологическая токсичность 3 или 4 степени.

Старая редакция	Новая редакция																																	
15 дню, препарат Халавен должен вводиться в сниженной дозе, при этом проведение следующего цикла лечения должно быть начато не ранее чем через 2 недели. <i>Снижение дозы в ходе лечения</i> Рекомендации по расчету дозы при возобновлении терапии приведены в Таблице 1. Таблица 1. Рекомендации по снижению дозы препарата Халавен.	<i>Снижение дозы в ходе лечения</i> Рекомендации по расчету дозы при возобновлении терапии приведены в Таблице 1: Таблица 1.																																	
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Нежелательные реакции после введения препарата Халавен</th><th>Рекомендуемая доза</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Нейтропения < $0.5 \times 10^9/\text{л}$, продолжительностью более 7 дней</td><td rowspan="5">1,1 мг/м²</td></tr> <tr> <td>Нейтропения < $1 \times 10^9/\text{л}$, осложненная лихорадкой или инфекцией</td></tr> <tr> <td>Тромбоцитопения < $25 \times 10^9/\text{л}$</td></tr> <tr> <td>Тромбоцитопения < $50 \times 10^9/\text{л}$, требующая переливания крови/тромбоцитарной массы</td></tr> <tr> <td>Негематологические нежелательные реакции 3 или 4 степени</td></tr> <tr> <td>Пропуск или отсрочка введения препарата на 8-й день в предыдущем цикле</td><td rowspan="2"></td></tr> <tr> <td>Рецидив любой из вышеуказанных гематологических или негематологических нежелательных реакций</td></tr> <tr> <td>Несмотря на снижение дозы до 1,1 мг/м²</td><td>0,7 мг/м²</td></tr> <tr> <td>Несмотря на снижение дозы до 0,7 мг/м²</td><td>Прекращение терапии препаратом Халавен</td></tr> </tbody> </table>	Нежелательные реакции после введения препарата Халавен	Рекомендуемая доза	Нейтропения < $0.5 \times 10^9/\text{л}$, продолжительностью более 7 дней	1,1 мг/м ²	Нейтропения < $1 \times 10^9/\text{л}$, осложненная лихорадкой или инфекцией	Тромбоцитопения < $25 \times 10^9/\text{л}$	Тромбоцитопения < $50 \times 10^9/\text{л}$, 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	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Нежелательные реакции после предыдущего введения препарата Халавен®</th><th>Рекомендуемая доза</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Гематологические:</td><td></td></tr> <tr> <td>Нейтропения < $0.5 \times 10^9/\text{л}$ продолжительностью более 7 дней</td><td rowspan="5">1,1 мг/м²</td></tr> <tr> <td>Нейтропения < $1 \times 10^9/\text{л}$, осложненная лихорадкой или инфекцией</td></tr> <tr> <td>Тромбоцитопения < $25 \times 10^9/\text{л}$</td></tr> <tr> <td>Тромбоцитопения < $50 \times 10^9/\text{л}$, осложненная кровотечением или требующая переливания крови/тромбоцитарной массы</td></tr> <tr> <td>Негематологические:</td></tr> <tr> <td>Любые нежелательные реакции 3 или 4 степени в предыдущем цикле</td><td></td></tr> <tr> <td>Рецидив любой из вышеуказанных гематологических или негематологических нежелательных реакций</td><td></td></tr> <tr> <td>Несмотря на снижение дозы до 1,1 мг/м²</td><td>0,7 мг/м²</td></tr> <tr> <td>Несмотря на снижение дозы до 0,7 мг/м²</td><td>Прекращение терапии препаратом Халавен®</td></tr> </tbody> </table>	Нежелательные реакции после предыдущего введения препарата Халавен®	Рекомендуемая доза	Гематологические:		Нейтропения < $0.5 \times 10^9/\text{л}$ продолжительностью более 7 дней	1,1 мг/м ²	Нейтропения < $1 \times 10^9/\text{л}$, осложненная лихорадкой или инфекцией	Тромбоцитопения < $25 \times 10^9/\text{л}$	Тромбоцитопения < $50 \times 10^9/\text{л}$, 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®
Нежелательные реакции после введения препарата Халавен	Рекомендуемая доза																																	
Нейтропения < $0.5 \times 10^9/\text{л}$, продолжительностью более 7 дней	1,1 мг/м ²																																	
Нейтропения < $1 \times 10^9/\text{л}$, осложненная лихорадкой или инфекцией																																		
Тромбоцитопения < $25 \times 10^9/\text{л}$																																		
Тромбоцитопения < $50 \times 10^9/\text{л}$, 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																																	
Нежелательные реакции после предыдущего введения препарата Халавен®	Рекомендуемая доза																																	
Гематологические:																																		
Нейтропения < $0.5 \times 10^9/\text{л}$ продолжительностью более 7 дней	1,1 мг/м ²																																	
Нейтропения < $1 \times 10^9/\text{л}$, осложненная лихорадкой или инфекцией																																		
Тромбоцитопения < $25 \times 10^9/\text{л}$																																		
Тромбоцитопения < $50 \times 10^9/\text{л}$, 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 из-за токсичности ее обратное повышение в последующих циклах не рекомендуется. Не требуется специальных действий в случае отмены лечения препаратом Халавен.	После снижения дозы эрибулина ее обратное повышение в последующих циклах не рекомендуется.																																	

Старая редакция	Новая редакция
<i>Применение у пациентов с печеночной недостаточностью</i> Рекомендуемая доза препарата Халавен для пациентов с легкой печеночной недостаточностью (класс А по Чайлд-Пью) составляет 1,1 мг/м² внутривенно в течение 2-5 минут в 1-й и 8-й дни 21-дневного лечебного цикла. Рекомендуемая доза препарата Халавен для пациентов с умеренной печеночной недостаточностью (класс В по Чайлд-Пью) составляет 0,7 мг/м² внутривенно в течение 2-5 минут в 1-й и 8-й дни 21-дневного цикла терапии. Опыт применения препарата Халавен у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (класс С по Чайлд-Пью) отсутствует.	<i>Применение у пациентов с печеночной недостаточностью</i> <u>Нарушение функции печени, связанное с образованием метастазов:</u> Рекомендуемая доза препарата Халавен® для пациентов с легкой печеночной недостаточностью (класс А по Чайлд-Пью) составляет 1,1 мг/м² внутривенно в течение 2-5 минут в 1-й и 8-й дни 21-дневного лечебного цикла. Рекомендуемая доза препарата Халавен® для пациентов с печеночной недостаточностью средней степени тяжести (класс В по Чайлд-Пью) составляет 0,7 мг/м² внутривенно в течение 2-5 минут в 1-й и 8-й дни 21-дневного цикла терапии. Применение препарата Халавен® у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (класс С по Чайлд-Пью) не изучалось, но ожидается, что может потребоваться более значительное снижение дозы препарата Халавен®. <u>Нарушение функции печени, связанное с циррозом:</u> 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.

Старая редакция	Новая редакция
<i>Применение у пациентов с почечной недостаточностью</i> 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/м² 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. <i>Применение у детей</i> Данные по безопасности и эффективности препарата Халавен у пациентов моложе 18 лет отсутствуют. <i>Применение у лиц пожилого возраста</i> Специальных рекомендаций для лиц пожилого возраста по изменению дозы не предусмотрено. <i>Инструкции по разведению препарата перед введением</i> 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	<i>Применение у пациентов с почечной недостаточностью</i> У пациентов с почечной недостаточностью средней или тяжелой степени тяжести (КК < 40 мл/мин) может потребоваться снижение начальной дозы. <i>Применение у детей</i> Данные по безопасности и эффективности препарата Халавен® у пациентов моложе 18 лет отсутствуют. <i>Применение у лиц пожилого возраста</i> Специальных рекомендаций для лиц пожилого возраста по изменению дозы не предусмотрено. <i>Инструкции по разведению препарата перед введением</i> 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

Старая редакция	Новая редакция
оказывает раздражающего или некротизирующего действия в месте введения. В случае экстравазации лечение должно быть симптоматическим.	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 ($\geq 1/10$)	Побочное действие К наиболее часто встречающимся побочным реакциям при терапии препаратом Халавен® относят подавление функции костного мозга, выражающееся в нейтропении, лейкопении, анемии и тромбоцитопении с сопутствующими инфекциями. Также сообщалось о новых проявлениях или ухудшении ранее имевшейся периферической нейропатии. Гастроинтестинальная токсичность, проявляющаяся в виде анорексии, тошноты, рвоты, диареи, запоров и стоматита также относится к побочным эффектам при терапии препаратом Халавен®. Прочие побочные эффекты включают утомляемость, алопецию, повышение уровня печеночных ферментов, сепсис и мышечно-скелетную боль. В Таблице 2 представлена частота возникновения побочных эффектов, наблюдаемых у 1503 пациентов с раком молочной железы, которые получали рекомендованную дозу препарата Халавен® в пяти исследованиях Фазы II и двух исследованиях Фазы III. Для обозначения частоты нежелательных явлений используется следующая классификация: очень часто ($\geq 1/10$)

Старая редакция	Новая редакция
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).	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.
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>	Таблица 2.
Очень часто: нейтропения, лейкопения, анемия.	
Часто: фебрильная нейтропения, тромбоцитопения, лимфопения.	
<i>Нарушения со стороны метаболизма</i>	
Очень часто: снижение аппетита.	
Часто: гипокалиемия, гипомагниемия, обезвоживание, гипергликемия, гипофосфатемия.	
<i>Психические нарушения</i>	
Часто: бессонница, депрессия.	
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	
Очень часто: периферическая нейропатия (сенсорная, моторная и сенсомоторная нейропатия), парестезии, полинейропатия (включая демиелинизирующую полинейропатию), головная боль.	
Часто: дисгевзия, головокружение, гипестезия, летаргия, нейротоксичность.	
<i>Нарушения со стороны органа зрения</i>	
Часто: повышение слезоотделения, конъюнктивит.	
<i>Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения</i>	
Часто: головокружение, связанное с нарушением вестибулярного аппарата.	
Нечасто: звон в ушах.	

Старая редакция	Новая редакция				
<i>Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы</i> Часто: «приливы», тахикардия. Нечасто: тромбоз (включая тромбоз глубоких вен и тромбоэмболию легочной артерии). <i>Нарушения со стороны органов дыхания, органов грудной клетки и средостения</i> Часто: одышка, кашель, орофарингеальная боль, носовое кровотечение, ринорея, назофарингит, ринит, инфекция верхних дыхательных путей. Нечасто: интерстициальные заболевания легких. <i>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ)</i> 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. <i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i> Часто: повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) в крови. Нечасто: нарушение функции печени, гипербилирубинемия. <i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i> Нечасто: дизурия, гематурия, протеинурия, почечная недостаточность, инфекция	нервной системы с (35,6%) (G3/4 7,6%) Головная боль (17,2%) (G3/4 0,8%)	(7,9%) (G3/4 0,5%) Гипестезия Летаргия Нейротоксичность			
	Нарушения со стороны органа зрения		Повышение слезоотделения (6,0%) (G3/4 0,1%) Конъюнктивит		
	Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения		Вертиго	Звон в ушах	
	Нарушения со стороны сердца		Тахикардия		
	Нарушения со стороны сосудов		«Приливы»	Тромбоз глубоких вен Тромбоэмболия легочной артерии	
	Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Диспноэ (13,9%) (G3/4 3,1%)^a Кашель (13,6%) (G3/4 0,6%)	Орофарингеальная боль Носовое кровотечение Ринорея		Интерстициальные заболевания легких
	Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Тошнота (33,8%) (G3/4 1,1%) Запор (19,6%) (G3/4 0,6%) Диарея (17,9%) (G3/4 0,8%) Рвота (17,6%) (G3/4 0,9%)	Боль в животе Стоматит (9,3%) (G3/4 0,8%) Сухость ротовой полости Диспепсия (5,9%) (G3/4 0,2%) Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь Изъязвление слизистой оболочки ротовой полости Вздутие живота		Панкреатит
	Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) (7,6%) (G3/4 2,1%)^d Повышение активности аспартатам	Повышение активности	Гепатотоксичность (1,0%) (G3/4 0,6%)	

Старая редакция	Новая редакция				
мочевыводящих путей. <i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i> Очень часто: алопеция. Часто: сыпь, зуд, поражение ногтей, ночная потливость, ладонно-подошвенная эритродизестезия, сухость кожи, эритема, гипергидроз. Нечасто: ангионевротический отек. <i>Нарушения со стороны костно-мышечной и соединительной ткани</i> Очень часто: артралгия, миалгия. Часто: боль в конечностях, мышечный спазм, мышечная слабость, мышечная боль, боль в спине, боль в груди, боль в костях. <i>Прочие</i> 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.			инотрансферазы (АСТ) (7,4%) (G3/4 1,5%) Повышение активности гаммаглутамилтрансферазы (1,8%) (G3/4 0,9%) Гипербилирубинемия (1,5%) (G3/4 0,3%)		
	Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Алопеция	Сыпь Зуд (3,9%) (G3/4 0,1%) Поражение ногтей Ночная потливость Сухость кожи Эритема Гипергидроз	Ладонно-подошвенная эритродизестезия	Ангионевротический отек
	Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	Артралгия и миалгия (19,4%) (G3/4 1,1%) Боль в спине (13,0%) (G3/4 1,5%) Боль в конечностях (10,0%) (G3/4 0,7%)	Боль в костях (9,6%) (G3/4 1,7%) Мышечный спазм (5,1%) (G3/4 0,1%) 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 и астения (47,9%) (G3/4 7,8%) Лихорадка (20,4%) (G3/4 0,6%)	Воспаление слизистых оболочек (8,3%) (G3/4 1,1%) ^d Периферический отек Боль Озноб Боль в груди Гриппоподобный синдром		
	Лабораторные и инструментальные данные	Снижение массы тела (11,3%) (G3/4 0,3%)			
	^a Включая 1 или 2 случая 5-ой степени. ^b Спонтанные сообщения. ^c Включая термины: периферическая нейропатия, периферическая моторная нейропатия,				

Старая редакция	Новая редакция
	полинейропатия, парестезия, периферическая сенсорная нейропатия, периферическая сенсомоторная нейропатия и демиелинизирующая полинейропатия. ^d Только степень 3. <u>Дополнительная информация по некоторым побочным эффектам</u> <u>Нейтропения</u> Наблюдавшаяся нейтропения была обратимой и некумулятивной. Среднее время до ожидаемого минимума числа нейтрофилов (надир) составляло 13 дней, а среднее время до восстановления после тяжелой нейтропии ($ACH < 0,5 \times 10^9/l$) составило 8 дней. В исследовании EMBRACE снижение числа нейтрофилов до значений $< 0,5 \times 10^9/l$, длящееся более 7 дней, встречалось в 13 % случаев. При тяжелой нейтропии по решению лечащего врача и в соответствии с действующими рекомендациями может быть назначен гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ) или его аналог. Нейтропения приводила к прекращению участия в исследовании менее 1 % пациентов, получающих эрибулин. <u>Диссеминированное внутрисосудистое свёртывание крови</u> Сообщалось о случаях развития диссеминированного внутрисосудистого свёртывания крови, обычно ассоциированного с нейтропенией и/или

Старая редакция	Новая редакция
	сепсисом. <i>Периферическая нейропатия</i> Среди 1503 пациентов с раком молочной железы наиболее частым побочным явлением, приводящим к отмене терапии эрибулином, была периферическая нейропатия (3,3 %). Медиана до появления периферической нейропатии 2 степени составила 85,5 дней (после 4 циклов). Развитие периферической нейропатии степени 3 и 4 возникало у 7,7 % пациентов. 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 предшествующей периферической нейропатией 1 или 2 степени частота возникновения периферической нейропатии 3 степени при лечении препаратом Халавен[®] составляла 14 %. <i>Гепатотоксичность</i> 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.

Старая редакция	Новая редакция
	<u>Дополнительная информация по безопасности в особых группах пациентов</u> <i>Пациенты пожилого возраста</i> 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. <i>Пациенты с печеночной недостаточностью</i> 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. <u>Извещение о нежелательных реакциях</u> 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

Старая редакция	Новая редакция
	реакций.
Взаимодействие с другими лекарственными препаратами <i>Лекарственная несовместимость</i> Данный препарат нельзя смешивать с другими лекарственными препаратами. Раствор для инъекций Халавен не следует разводить в 5% растворе декстрозы для инфузий. 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 одновременный прием с рифампицином, карбамазепином, фенитоином, зверобоем продырявленным, поскольку эти препараты могут привести к заметному снижению концентрации	Взаимодействие с другими лекарственными средствами <i>Лекарственная несовместимость</i> 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. Полное ингибирование транспорта может в теории привести к возрастанию плазменной концентрации более чем в 3 раза. В связи с этим, не рекомендуется одновременное с эрибулином применение препаратов (например, таких как, циклоспорин, ритонавир, саквинавир, лопинавир, эфавиренц, эмтрицитабин, хинин, хинидин, дизопирамид и др), являющихся ингибиторами печеночных транспортных белков (органического анион-транспортного белка (OATPs), Р-гликопротеина, белков множественной лекарственной резистентности (MRPs) и др). Не рекомендуется одновременный прием с карбамазепином, фенитоином, зверобоем продырявленным, поскольку эти препараты могут привести к заметному снижению концентрации эрибулина в плазме и,

Старая редакция	Новая редакция
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 CYP3A4) не наблюдалось.	соответственно, снижению его эффективности. При одновременном применении с рифампицином, являющимся индуктором изофермента CYP3A4, значимого влияния на фармакокинетические параметры эрибулина (AUC и C_{max}) не наблюдалось. Однако, рифампицин, вследствие своего свойства ингибировать транспортные белки, может нейтрализовывать свой индуцирующий эффект на выведение эрибулина. Поэтому, эффект рифампицина не может быть экстраполирован на другие индукторы. Лекарственное взаимодействие с ингибиторами изофермента CYP3A4 не ожидается. Клинически значимых различий в экспозиции эрибулина (AUC и C_{max}) при его применении совместно с кетоконазолом (ингибитором изофермента CYP3A4 и Р-гликопротеина) не наблюдалось. <i>Влияние эрибулина на фармакокинетику других лекарственных средств</i> Согласно исследованиям <i>in vitro</i>, эрибулин может быть слабым ингибитором изофермента CYP3A4. 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

Старая редакция	Новая редакция
Эрибулин не оказывает ингибирующего действия на изоферменты CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 или CYP3A4 в терапевтическом диапазоне концентраций.	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.
Особые указания <i>Гематологические</i> 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,	Особые указания <i>Гематологические</i> 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,

Старая редакция	Новая редакция
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.	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.	При тяжелой нейтропении по решению лечащего врача и в соответствии с действующими рекомендациями может быть назначен гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ) или его аналог.
<i>Периферическая нейропатия</i>	<i>Периферическая нейропатия</i>
Следует вести постоянное наблюдение за возможными признаками периферической моторной или сенсорной нейропатии у пациентов.	Следует вести постоянное наблюдение за возможными признаками периферической моторной или сенсорной нейропатии у пациентов. Развитие тяжелой
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.	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
<i>Влияние на репродуктивную функцию</i>	больший риск развития новых или
Женщины детородного возраста должны быть проинформированы о необходимости	ухудшения уже имеющихся ее симптомов в сравнении с пациентами, включенными в

Старая редакция	Новая редакция
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. <i>Удлинение интервала Q-T</i> 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, гипوماгниемию), а на фоне лечения мониторировать содержание этих электролитов в крови.	исследование без данного состояния. <i>Удлинение интервала QT</i> 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, гипوماгниемию), а на фоне лечения мониторировать содержание этих электролитов в крови.

Старая редакция	Новая редакция
Не рекомендуется назначать препарат Халавен больным, имеющим синдром врожденного удлинения интервала Q-T.	Не рекомендуется назначать препарат Халавен[®] пациентам, имеющим синдром врожденного удлинения интервала QT. <i>Использование в комбинации с анти-HER2 терапией</i> Эффективность и безопасность эрибулина в комбинации с анти-HER2 терапией не установлена. <i>Вспомогательные вещества</i> Халавен[®] содержит небольшое количество этанола (менее 100 мг на дозу).
<i>Специальные меры предосторожности при утилизации и использовании</i> 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.	<i>Специальные меры предосторожности при утилизации и использовании</i> 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[®].
<i>Хранение вскрытой упаковки</i> С микробиологической точки зрения	<i>Хранение вскрытой упаковки</i> С микробиологической точки зрения

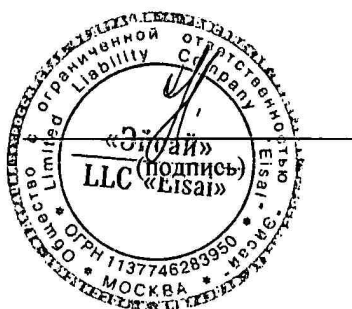
Старая редакция	Новая редакция
Халавен следует использовать немедленно. Хранение препарата после вскрытия упаковки или после его разведения не предусмотрено, за исключением тех ситуаций, когда хранение такого препарата осуществляется в контролируемых и стандартизованных асептических условиях. Если препарат 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.	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 °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.

Старая редакция	Новая редакция
<i>Влияние на способность управления автомобилем и работы с механизмами</i> 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.	<i>Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами</i> 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 бутылкаучуковыми пробками с тефлоновым покрытием (Teflon® 2) и закатанных алюминиевыми колпачками, снабженными отрывными пластиковыми дисками (FLIP OFF) синего цвета. По 1 флакону вместе с инструкцией по применению в картонной пачке.	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 бутылкаучуковыми 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 защитными прозрачными стикерами; на среднюю часть каждого стикера нанесен рисунок в виде голографического логотипа компании-держателя РУ ().

Старая редакция	Новая редакция
Срок годности 3 года. Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.	Срок годности 4 года. Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.
Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение (владелец РУ) Эйсай Юроп Лимитед, Юропиан Ноуледж Центр, Москито Вэй, Хэтфилд, Хертфордшир, AL10 9SN, Соединенное Королевство. Производитель НерФарМа С.р.Л., Нервиано, Италия Выпускающий контроль качества Эйсай Мануфэкчуринг Лимитед, Соединенное Королевство <i>Получить дополнительную информацию о препарате, а также направить свои претензии и информацию о нежелательных явлениях можно по следующему адресу в России:</i> ООО «Райфарм»,	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. Производитель: НерФарМа С.р.Л., Италия. NerPharMa S.r.L., Viale Pasteur, 10, 20014, Nerviano, Italy. Выпускающий контроль качества: Эйсай Мануфэкчуринг Лимитед, Соединенное Королевство. Eisai Manufacturing Limited, European Knowledge Centre, Mosquito Way, Hatfield, Hertfordshire AL10 9SN, United Kingdom. Организация, уполномоченная принимать претензии на территории Российской Федерации: ООО «Эйсай» 121099, г. Москва, Новинский бульвар, д. 8 Телефон: +7 (495) 580 70 26

Старая редакция	Новая редакция
127006 Москва, ул. Малая Дмитровка, д.4, офис 8. Тел.: (495) 937 56 08, факс: (495) 937 56 14	Факс: +7 (495) 580 70 28 Электронная почта: info_russia@eisai.net

Менеджер по регистрации
и фармаконадзору
ООО «Эйсай»



Крамарь А.О.
(ФИО)