

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

МИНЗДРАВРОССИИ

ЛП 001782-15 06 16

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 Мануфэкчуринг Лимитед, Соединенное Королевство

наименование производителя, страна

Изменение № 3

Дата внесения Изменения « \_\_\_\_ » **15 06 16** 20 \_\_\_\_ г.

| Старая редакция                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Новая редакция                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>Фармакологические свойства</b></p> <p><b>Фармакодинамика</b></p> <p>Эрибулин относится к ингибиторам динамики микротрубочек <del>нестаканового</del> 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>.</p> <p>Эрибулин тормозит фазу роста микротрубочек, не влияя на фазу укорачивания, что приводит к формированию тубулиновых агрегатов, не</p> | <p><b>Фармакологические свойства</b></p> <p><b>Фармакодинамика</b></p> <p>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 <i>Halichondria okadai</i>.</p> <p>Эрибулин тормозит фазу роста микротрубочек, не влияя на фазу укорачивания, что приводит к формированию тубулиновых агрегатов, не</p> |

| Старая редакция                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Новая редакция                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>обладающих функциональной активностью. Противоопухолевое действие эрибулина реализуется через тубулин-опосредованный антимитотический механизм, ведущий к блокаде клеточного цикла в фазах G<sub>2</sub>/M (<del>стадии клеточного цикла G<sub>2</sub>/митоза</del>) и нарушению формирования митотических веретен, что, в итоге, приводит к апоптотической гибели клетки в результате длительной блокировки митоза.</p> | <p>обладающих функциональной активностью. Противоопухолевое действие эрибулина реализуется через тубулин-опосредованный антимитотический механизм, ведущий к блокаде клеточного цикла в фазах G<sub>2</sub>/M и нарушению формирования митотических веретен, что, в итоге, приводит к апоптотической гибели клетки в результате длительной необратимой блокировки митоза.</p> <p>Эрибулин также влияет на микроокружение опухоли и ее фенотип с помощью механизмов, которые не связаны с его антимитотическим эффектом. Эти дополнительные эффекты эрибулина включают: (I) ремоделирование сосудистого русла опухоли, при котором улучшается перфузия центральной части опухоли и снижается ее гипоксия, и (II) фенотипический переход более агрессивных мезенхимальных фенотипов в менее агрессивные эпителиальные посредством инверсии эпителиально-мезенхимального перехода.</p> |
| <p><i>Клиническая эффективность</i></p> <p>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</p>                                                                                                                               | <p><i>Клиническая эффективность</i></p> <p><u>Рак молочной железы</u></p> <p>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</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |

| Старая редакция                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Новая редакция                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>конечными точками оценки эффективности были общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | <p>конечными точками оценки эффективности были общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования.</p> <p><u>Саркомы мягких тканей</u></p> <p>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.</p> <p><u>Применение в комбинации</u></p> <p>Применение эрибулина в комбинации с трастузумабом и капецитабином изучено в ходе двух исследований второй фазы.</p> |
| <p><b>Фармакокинетика</b></p> <p><i>Распределение</i></p> <p>Фармакокинетика эрибулина характеризуется быстрой фазой распределения, сменяемой продолжительной фазой выведения с конечным периодом полувыведения (<math>T_{1/2}</math>), в среднем, около 40 ч. Препарат имеет большой объем распределения (в среднем от 43 до 114 л/м<sup>2</sup>).</p> <p>Эрибулин слабо связывается с белками плазмы. При концентрациях в плазме человека от 100 до 1000 нг/мл, доля</p> | <p><b>Фармакокинетика</b></p> <p><i>Распределение</i></p> <p>Фармакокинетика эрибулина характеризуется быстрой фазой распределения, сменяемой продолжительной фазой выведения с конечным периодом полувыведения (<math>T_{1/2}</math>), в среднем, около 40 ч. Препарат имеет большой объем распределения (в среднем от 43 до 114 л/м<sup>2</sup>).</p> <p>Эрибулин слабо связывается с белками плазмы. При концентрациях в плазме человека от 100 до 1000 нг/мл, доля</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |

| Старая редакция                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Новая редакция                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>связанного с белками плазмы эрибулина составляет от 49 % до 65 %.</p>                                                                                                                                                                                                                                     | <p>связанного с белками плазмы эрибулина составляет от 49 % до 65 %.</p>                                                                                                                                                                                                                                     |
| <p><i>Метаболизм</i></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                     | <p><i>Метаболизм</i></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <p>После введения пациентам <math>^{14}\text{C}</math>-меченного эрибулина, фракция неизмененного препарата в плазме была подавляющей.</p>                                                                                                                                                                   | <p>После введения пациентам <math>^{14}\text{C}</math>-меченного эрибулина, фракция неизмененного препарата в плазме была подавляющей.</p>                                                                                                                                                                   |
| <p>Концентрации метаболитов соответствовали менее 0,6 % исходного эрибулина, подтверждая тот факт, что значимых метаболитов эрибулина в организме человека не образуется.</p>                                                                                                                                | <p>Концентрации метаболитов соответствовали менее 0,6 % исходного эрибулина, подтверждая тот факт, что значимых метаболитов эрибулина в организме человека не образуется.</p>                                                                                                                                |
| <p><i>Выведение</i></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                      | <p><i>Выведение</i></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <p>Эрибулин обладает низким значением клиренса (в среднем, варьирующимся от 1,16 до 2,42 л/ч/м<sup>2</sup>). При еженедельном введении эрибулина значимой кумуляции не наблюдается. Фармакокинетические параметры эрибулина не зависят от дозы или времени в интервале от 0,22 до 3,53 мг/м<sup>2</sup>.</p> | <p>Эрибулин обладает низким значением клиренса (в среднем, варьирующимся от 1,16 до 2,42 л/ч/м<sup>2</sup>). При еженедельном введении эрибулина значимой кумуляции не наблюдается. Фармакокинетические параметры эрибулина не зависят от дозы или времени в интервале от 0,22 до 3,53 мг/м<sup>2</sup>.</p> |
| <p>Выводится эрибулин, главным образом, с желчью. Транспортный белок, отвечающий за экскрецию препарата с желчью, в настоящее время неизвестен.</p>                                                                                                                                                          | <p>Выводится эрибулин, главным образом, с желчью. Транспортный белок, отвечающий за экскрецию препарата с желчью, в настоящее время неизвестен.</p>                                                                                                                                                          |
| <p>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>.</p>                                                                                           | <p>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>.</p>                                                                                           |
| <p><i>In vivo</i> сопутствующее введение кетоконазола, являющегося ингибитором Р-гликопротеина, не оказывает влияния на</p>                                                                                                                                                                                  | <p><i>In vivo</i> сопутствующее введение кетоконазола, являющегося ингибитором Р-гликопротеина, не оказывает влияния на</p>                                                                                                                                                                                  |



| Старая редакция                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Новая редакция                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>фармакокинетические параметры эрибулина (AUC и <math>C_{max}</math>).</p> <p>Исследования <i>in vitro</i> показали, что эрибулин не является субстратом транспортера органических катионов (OCT1).</p> <p>После введения пациентам <math>^{14}\text{C}</math>-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.</p> <p><i>Фармакокинетика при печеночной недостаточности</i></p> <p>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 (<math>n=6</math>), показала, что экспозиция эрибулина в первых двух группах пациентов была выше, соответственно, в 1,8 и 3 раза.</p> <p>Применение препарата Халавен® в дозе <math>1,1 \text{ мг/м}^2</math> пациентам с легкой печеночной недостаточностью и в дозе <math>0,7 \text{ мг/м}^2</math> - пациентам с печеночной недостаточностью средней степени тяжести обеспечивало примерно ту же экспозицию, что и при применении <math>1,4 \text{ мг/м}^2</math> пациентам с</p> | <p>фармакокинетические параметры эрибулина (AUC и <math>C_{max}</math>).</p> <p>Исследования <i>in vitro</i> показали, что эрибулин не является субстратом транспортера органических катионов (OCT1).</p> <p>После введения пациентам <math>^{14}\text{C}</math>-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.</p> <p><i>Фармакокинетика при печеночной недостаточности</i></p> <p>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 (<math>n=6</math>), показала, что экспозиция эрибулина в первых двух группах пациентов была выше, соответственно, в 1,8 и 3 раза.</p> <p>Применение препарата Халавен® в дозе <math>1,1 \text{ мг/м}^2</math> пациентам с легкой печеночной недостаточностью и в дозе <math>0,7 \text{ мг/м}^2</math> - пациентам с печеночной недостаточностью средней степени тяжести обеспечивало примерно ту же экспозицию, что и при применении <math>1,4 \text{ мг/м}^2</math> пациентам с</p> |

| Старая редакция                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Новая редакция                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>нормальной функцией печени.</p> <p>Применение препарата Халавен® у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (класс С по Чайлд-Пью), а также с печеночной недостаточностью, связанной с циррозом, не изучалось.</p> <p><i>Фармакокинетика при почечной недостаточности</i></p> <p>Фармакокинетика эрибулина у пациентов с нормальной функцией почек (клиренс креатинина (КК) &gt; 80 мл/мин), с почечной недостаточностью средней (КК 30-50 мл/мин) и тяжелой (КК &lt; 30 мл/мин) степени тяжести изучалась в исследовании Фазы I. Увеличение <math>C_{max}</math> 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 на дозу в 1,49 раза. Степень тяжести почечной недостаточности не оказывала добавочного эффекта на воздействие эрибулина.</p> | <p>нормальной функцией печени.</p> <p>Применение препарата Халавен® у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (класс С по Чайлд-Пью), а также с печеночной недостаточностью, связанной с циррозом, не изучалось.</p> <p><i>Фармакокинетика при почечной недостаточности</i></p> <p>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) &gt; 80 мл/мин), с почечной недостаточностью средней (КК 30-50 мл/мин) и тяжелой (КК 15-&lt; 30 мл/мин) степени тяжести изучалась в исследовании Фазы I. Величина КК оценивалась по формуле Кокрофта-Голта. У пациентов с почечной недостаточностью средней и тяжелой степени тяжести наблюдалось увеличение AUC с поправкой на дозу в 1,5 раза.</p> |

| Старая редакция                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Новая редакция                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>Показания к применению</b></p> <p>Халавен® показан пациентам с местно-распространенным или метастатическим раком молочной железы, получившим ранее не менее одного режима химиотерапии по поводу распространенного заболевания. Предшествующая терапия должна включать антрациклины и таксаны в адъювантном режиме или в условиях метастатической формы заболевания за исключением тех пациентов, которым не могли назначаться данные препараты.</p>       | <p><b>Показания к применению</b></p> <p>Халавен® показан пациентам:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- с местно-распространенным или метастатическим раком молочной железы, получившим ранее не менее одного режима химиотерапии по поводу распространенного заболевания. Предшествующая терапия должна включать антрациклины и таксаны в адъювантном режиме или в условиях метастатической формы заболевания за исключением тех пациентов, которым не могли назначаться данные препараты.</li> <li>- с неоперабельной липосаркомой, получившим ранее химиотерапию антрациклинами по поводу распространенного или метастатического заболевания (за исключением тех пациентов, которым не могли назначаться данные препараты).</li> </ul> |
| <p><b>Способ применения и дозы</b></p> <p>Внутривенно.</p> <p>Лечение препаратом Халавен® следует проводить только под контролем врача, имеющего соответствующий опыт применения цитотоксических лекарственных препаратов.</p> <p>Противорвотные средства, включая глюкокортикостероиды, рекомендуются в случае возникновения у пациента тошноты и рвоты.</p> <p>Рекомендуемая доза препарата Халавен® составляет 1,4 мг/м<sup>2</sup>. Данная доза вводится</p> | <p><b>Способ применения и дозы</b></p> <p>Внутривенно.</p> <p>Лечение препаратом Халавен® следует проводить только под контролем врача, имеющего соответствующий опыт применения цитотоксических лекарственных препаратов.</p> <p>Противорвотные средства, включая глюкокортикостероиды, рекомендуются в случае возникновения у пациента тошноты и рвоты.</p> <p>Рекомендуемая доза препарата Халавен® составляет 1,4 мг/м<sup>2</sup>. Данная доза вводится</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                   |

| Старая редакция                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Новая редакция                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>внутривенно в течение 2-5 минут в 1-й и 8-й дни каждого 21-дневного цикла.</p> <p><i>Отсрочка введения очередной дозы в ходе терапии</i></p> <p>Введение препарата Халавен® в 1-й или 8-й день цикла терапии необходимо отложить при наличии какого-либо из следующих состояний:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Абсолютное число нейтрофилов (АЧН) <math>&lt; 1 \times 10^9/\text{л}</math></li> <li>- Количество тромбоцитов <math>&lt; 75 \times 10^9/\text{л}</math></li> <li>- Негематологическая токсичность 3 или 4 степени.</li> </ul> <p><i>Снижение дозы в ходе лечения</i></p> <p>Рекомендации по расчету дозы при возобновлении терапии приведены в Таблице 1:</p> | <p>внутривенно в течение 2-5 минут в 1-й и 8-й дни каждого 21-дневного цикла.</p> <p><i>Отсрочка введения очередной дозы в ходе терапии</i></p> <p>Введение препарата Халавен® в 1-й или 8-й день цикла терапии необходимо отложить при наличии какого-либо из следующих состояний:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Абсолютное число нейтрофилов (АЧН) <math>&lt; 1 \times 10^9/\text{л}</math></li> <li>- Количество тромбоцитов <math>&lt; 75 \times 10^9/\text{л}</math></li> <li>- Негематологическая токсичность 3 или 4 степени.</li> </ul> <p>Введение препарата Халавен® на 8-й день цикла может быть отложено максимум на 1 неделю.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 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.</li> <li>- 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.</li> </ul> <p><i>Снижение дозы в ходе лечения</i></p> <p>Рекомендации по расчету дозы при возобновлении терапии приведены в Таблице 1:</p> |

| Старая редакция                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Новая редакция                                                                                                                                                                                                                                     |                    |                          |  |                                                                        |                       |                                                                            |                                           |                                                                                                                           |                            |  |                                                                |  |                                                                                                     |  |                                                    |                       |                                                    |                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                     |                    |                          |  |                                                                        |                       |                                                                            |                                           |                                                                                                                           |                            |  |                                                                |  |                                                                                                     |  |                                                    |                       |                                                    |                                         |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|--------------------------|--|------------------------------------------------------------------------|-----------------------|----------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|--|----------------------------------------------------------------|--|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|--|----------------------------------------------------|-----------------------|----------------------------------------------------|-----------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|--------------------|--------------------------|--|------------------------------------------------------------------------|-----------------------|----------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|--|----------------------------------------------------------------|--|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|--|----------------------------------------------------|-----------------------|----------------------------------------------------|-----------------------------------------|
| <p><b>Таблица 1.</b></p> <table border="1"> <tr> <th>Нежелательные реакции после предыдущего введения препарата Халавен®</th><th>Рекомендуемая доза</th></tr> <tr> <td><b>Гематологические:</b></td><td></td></tr> <tr> <td>Нейтропения &lt; 0,5 х 10<sup>9</sup>/л продолжительностью более 7 дней</td><td rowspan="4">1,1 мг/м<sup>2</sup></td></tr> <tr> <td>Нейтропения &lt; 1 х 10<sup>9</sup>/л, осложненная лихорадкой или инфекцией</td></tr> <tr> <td>Тромбоцитопения &lt; 25 х 10<sup>9</sup>/л</td></tr> <tr> <td>Тромбоцитопения &lt; 50 х 10<sup>9</sup>/л, осложненная кровотечением или требующая переливания крови/тромбоцитарной массы</td></tr> <tr> <td><b>Негематологические:</b></td><td></td></tr> <tr> <td>Любые нежелательные реакции 3 или 4 степени в предыдущем цикле</td><td></td></tr> <tr> <td><b>Рецидив любой из вышеуказанных гематологических или негематологических нежелательных реакций</b></td><td></td></tr> <tr> <td>Несмотря на снижение дозы до 1,1 мг/м<sup>2</sup></td><td>0,7 мг/м<sup>2</sup></td></tr> <tr> <td>Несмотря на снижение дозы до 0,7 мг/м<sup>2</sup></td><td>Прекращение терапии препаратом Халавен®</td></tr> </table> | Нежелательные реакции после предыдущего введения препарата Халавен®                                                                                                                                                                                | Рекомендуемая доза | <b>Гематологические:</b> |  | Нейтропения < 0,5 х 10 <sup>9</sup> /л продолжительностью более 7 дней | 1,1 мг/м <sup>2</sup> | Нейтропения < 1 х 10 <sup>9</sup> /л, осложненная лихорадкой или инфекцией | Тромбоцитопения < 25 х 10 <sup>9</sup> /л | Тромбоцитопения < 50 х 10 <sup>9</sup> /л, осложненная кровотечением или требующая переливания крови/тромбоцитарной массы | <b>Негематологические:</b> |  | Любые нежелательные реакции 3 или 4 степени в предыдущем цикле |  | <b>Рецидив любой из вышеуказанных гематологических или негематологических нежелательных реакций</b> |  | Несмотря на снижение дозы до 1,1 мг/м <sup>2</sup> | 0,7 мг/м <sup>2</sup> | Несмотря на снижение дозы до 0,7 мг/м <sup>2</sup> | Прекращение терапии препаратом Халавен® | <p><b>Таблица 1.</b></p> <table border="1"> <tr> <th>Нежелательные реакции после предыдущего введения препарата Халавен®</th><th>Рекомендуемая доза</th></tr> <tr> <td><b>Гематологические:</b></td><td></td></tr> <tr> <td>Нейтропения &lt; 0,5 х 10<sup>9</sup>/л продолжительностью более 7 дней</td><td rowspan="4">1,1 мг/м<sup>2</sup></td></tr> <tr> <td>Нейтропения &lt; 1 х 10<sup>9</sup>/л, осложненная лихорадкой или инфекцией</td></tr> <tr> <td>Тромбоцитопения &lt; 25 х 10<sup>9</sup>/л</td></tr> <tr> <td>Тромбоцитопения &lt; 50 х 10<sup>9</sup>/л, осложненная кровотечением или требующая переливания крови/тромбоцитарной массы</td></tr> <tr> <td><b>Негематологические:</b></td><td></td></tr> <tr> <td>Любые нежелательные реакции 3 или 4 степени в предыдущем цикле</td><td></td></tr> <tr> <td><b>Рецидив любой из вышеуказанных гематологических или негематологических нежелательных реакций</b></td><td></td></tr> <tr> <td>Несмотря на снижение дозы до 1,1 мг/м<sup>2</sup></td><td>0,7 мг/м<sup>2</sup></td></tr> <tr> <td>Несмотря на снижение дозы до 0,7 мг/м<sup>2</sup></td><td>Прекращение терапии препаратом Халавен®</td></tr> </table> | Нежелательные реакции после предыдущего введения препарата Халавен® | Рекомендуемая доза | <b>Гематологические:</b> |  | Нейтропения < 0,5 х 10 <sup>9</sup> /л продолжительностью более 7 дней | 1,1 мг/м <sup>2</sup> | Нейтропения < 1 х 10 <sup>9</sup> /л, осложненная лихорадкой или инфекцией | Тромбоцитопения < 25 х 10 <sup>9</sup> /л | Тромбоцитопения < 50 х 10 <sup>9</sup> /л, осложненная кровотечением или требующая переливания крови/тромбоцитарной массы | <b>Негематологические:</b> |  | Любые нежелательные реакции 3 или 4 степени в предыдущем цикле |  | <b>Рецидив любой из вышеуказанных гематологических или негематологических нежелательных реакций</b> |  | Несмотря на снижение дозы до 1,1 мг/м <sup>2</sup> | 0,7 мг/м <sup>2</sup> | Несмотря на снижение дозы до 0,7 мг/м <sup>2</sup> | Прекращение терапии препаратом Халавен® |
| Нежелательные реакции после предыдущего введения препарата Халавен®                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Рекомендуемая доза                                                                                                                                                                                                                                 |                    |                          |  |                                                                        |                       |                                                                            |                                           |                                                                                                                           |                            |  |                                                                |  |                                                                                                     |  |                                                    |                       |                                                    |                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                     |                    |                          |  |                                                                        |                       |                                                                            |                                           |                                                                                                                           |                            |  |                                                                |  |                                                                                                     |  |                                                    |                       |                                                    |                                         |
| <b>Гематологические:</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                    |                    |                          |  |                                                                        |                       |                                                                            |                                           |                                                                                                                           |                            |  |                                                                |  |                                                                                                     |  |                                                    |                       |                                                    |                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                     |                    |                          |  |                                                                        |                       |                                                                            |                                           |                                                                                                                           |                            |  |                                                                |  |                                                                                                     |  |                                                    |                       |                                                    |                                         |
| Нейтропения < 0,5 х 10 <sup>9</sup> /л продолжительностью более 7 дней                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 1,1 мг/м <sup>2</sup>                                                                                                                                                                                                                              |                    |                          |  |                                                                        |                       |                                                                            |                                           |                                                                                                                           |                            |  |                                                                |  |                                                                                                     |  |                                                    |                       |                                                    |                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                     |                    |                          |  |                                                                        |                       |                                                                            |                                           |                                                                                                                           |                            |  |                                                                |  |                                                                                                     |  |                                                    |                       |                                                    |                                         |
| Нейтропения < 1 х 10 <sup>9</sup> /л, осложненная лихорадкой или инфекцией                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                    |                    |                          |  |                                                                        |                       |                                                                            |                                           |                                                                                                                           |                            |  |                                                                |  |                                                                                                     |  |                                                    |                       |                                                    |                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                     |                    |                          |  |                                                                        |                       |                                                                            |                                           |                                                                                                                           |                            |  |                                                                |  |                                                                                                     |  |                                                    |                       |                                                    |                                         |
| Тромбоцитопения < 25 х 10 <sup>9</sup> /л                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                    |                    |                          |  |                                                                        |                       |                                                                            |                                           |                                                                                                                           |                            |  |                                                                |  |                                                                                                     |  |                                                    |                       |                                                    |                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                     |                    |                          |  |                                                                        |                       |                                                                            |                                           |                                                                                                                           |                            |  |                                                                |  |                                                                                                     |  |                                                    |                       |                                                    |                                         |
| Тромбоцитопения < 50 х 10 <sup>9</sup> /л, осложненная кровотечением или требующая переливания крови/тромбоцитарной массы                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                    |                    |                          |  |                                                                        |                       |                                                                            |                                           |                                                                                                                           |                            |  |                                                                |  |                                                                                                     |  |                                                    |                       |                                                    |                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                     |                    |                          |  |                                                                        |                       |                                                                            |                                           |                                                                                                                           |                            |  |                                                                |  |                                                                                                     |  |                                                    |                       |                                                    |                                         |
| <b>Негематологические:</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                    |                    |                          |  |                                                                        |                       |                                                                            |                                           |                                                                                                                           |                            |  |                                                                |  |                                                                                                     |  |                                                    |                       |                                                    |                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                     |                    |                          |  |                                                                        |                       |                                                                            |                                           |                                                                                                                           |                            |  |                                                                |  |                                                                                                     |  |                                                    |                       |                                                    |                                         |
| Любые нежелательные реакции 3 или 4 степени в предыдущем цикле                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                    |                    |                          |  |                                                                        |                       |                                                                            |                                           |                                                                                                                           |                            |  |                                                                |  |                                                                                                     |  |                                                    |                       |                                                    |                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                     |                    |                          |  |                                                                        |                       |                                                                            |                                           |                                                                                                                           |                            |  |                                                                |  |                                                                                                     |  |                                                    |                       |                                                    |                                         |
| <b>Рецидив любой из вышеуказанных гематологических или негематологических нежелательных реакций</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                    |                    |                          |  |                                                                        |                       |                                                                            |                                           |                                                                                                                           |                            |  |                                                                |  |                                                                                                     |  |                                                    |                       |                                                    |                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                     |                    |                          |  |                                                                        |                       |                                                                            |                                           |                                                                                                                           |                            |  |                                                                |  |                                                                                                     |  |                                                    |                       |                                                    |                                         |
| Несмотря на снижение дозы до 1,1 мг/м <sup>2</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 0,7 мг/м <sup>2</sup>                                                                                                                                                                                                                              |                    |                          |  |                                                                        |                       |                                                                            |                                           |                                                                                                                           |                            |  |                                                                |  |                                                                                                     |  |                                                    |                       |                                                    |                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                     |                    |                          |  |                                                                        |                       |                                                                            |                                           |                                                                                                                           |                            |  |                                                                |  |                                                                                                     |  |                                                    |                       |                                                    |                                         |
| Несмотря на снижение дозы до 0,7 мг/м <sup>2</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Прекращение терапии препаратом Халавен®                                                                                                                                                                                                            |                    |                          |  |                                                                        |                       |                                                                            |                                           |                                                                                                                           |                            |  |                                                                |  |                                                                                                     |  |                                                    |                       |                                                    |                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                     |                    |                          |  |                                                                        |                       |                                                                            |                                           |                                                                                                                           |                            |  |                                                                |  |                                                                                                     |  |                                                    |                       |                                                    |                                         |
| Нежелательные реакции после предыдущего введения препарата Халавен®                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Рекомендуемая доза                                                                                                                                                                                                                                 |                    |                          |  |                                                                        |                       |                                                                            |                                           |                                                                                                                           |                            |  |                                                                |  |                                                                                                     |  |                                                    |                       |                                                    |                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                     |                    |                          |  |                                                                        |                       |                                                                            |                                           |                                                                                                                           |                            |  |                                                                |  |                                                                                                     |  |                                                    |                       |                                                    |                                         |
| <b>Гематологические:</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                    |                    |                          |  |                                                                        |                       |                                                                            |                                           |                                                                                                                           |                            |  |                                                                |  |                                                                                                     |  |                                                    |                       |                                                    |                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                     |                    |                          |  |                                                                        |                       |                                                                            |                                           |                                                                                                                           |                            |  |                                                                |  |                                                                                                     |  |                                                    |                       |                                                    |                                         |
| Нейтропения < 0,5 х 10 <sup>9</sup> /л продолжительностью более 7 дней                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 1,1 мг/м <sup>2</sup>                                                                                                                                                                                                                              |                    |                          |  |                                                                        |                       |                                                                            |                                           |                                                                                                                           |                            |  |                                                                |  |                                                                                                     |  |                                                    |                       |                                                    |                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                     |                    |                          |  |                                                                        |                       |                                                                            |                                           |                                                                                                                           |                            |  |                                                                |  |                                                                                                     |  |                                                    |                       |                                                    |                                         |
| Нейтропения < 1 х 10 <sup>9</sup> /л, осложненная лихорадкой или инфекцией                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                    |                    |                          |  |                                                                        |                       |                                                                            |                                           |                                                                                                                           |                            |  |                                                                |  |                                                                                                     |  |                                                    |                       |                                                    |                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                     |                    |                          |  |                                                                        |                       |                                                                            |                                           |                                                                                                                           |                            |  |                                                                |  |                                                                                                     |  |                                                    |                       |                                                    |                                         |
| Тромбоцитопения < 25 х 10 <sup>9</sup> /л                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                    |                    |                          |  |                                                                        |                       |                                                                            |                                           |                                                                                                                           |                            |  |                                                                |  |                                                                                                     |  |                                                    |                       |                                                    |                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                     |                    |                          |  |                                                                        |                       |                                                                            |                                           |                                                                                                                           |                            |  |                                                                |  |                                                                                                     |  |                                                    |                       |                                                    |                                         |
| Тромбоцитопения < 50 х 10 <sup>9</sup> /л, осложненная кровотечением или требующая переливания крови/тромбоцитарной массы                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                    |                    |                          |  |                                                                        |                       |                                                                            |                                           |                                                                                                                           |                            |  |                                                                |  |                                                                                                     |  |                                                    |                       |                                                    |                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                     |                    |                          |  |                                                                        |                       |                                                                            |                                           |                                                                                                                           |                            |  |                                                                |  |                                                                                                     |  |                                                    |                       |                                                    |                                         |
| <b>Негематологические:</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                    |                    |                          |  |                                                                        |                       |                                                                            |                                           |                                                                                                                           |                            |  |                                                                |  |                                                                                                     |  |                                                    |                       |                                                    |                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                     |                    |                          |  |                                                                        |                       |                                                                            |                                           |                                                                                                                           |                            |  |                                                                |  |                                                                                                     |  |                                                    |                       |                                                    |                                         |
| Любые нежелательные реакции 3 или 4 степени в предыдущем цикле                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                    |                    |                          |  |                                                                        |                       |                                                                            |                                           |                                                                                                                           |                            |  |                                                                |  |                                                                                                     |  |                                                    |                       |                                                    |                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                     |                    |                          |  |                                                                        |                       |                                                                            |                                           |                                                                                                                           |                            |  |                                                                |  |                                                                                                     |  |                                                    |                       |                                                    |                                         |
| <b>Рецидив любой из вышеуказанных гематологических или негематологических нежелательных реакций</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                    |                    |                          |  |                                                                        |                       |                                                                            |                                           |                                                                                                                           |                            |  |                                                                |  |                                                                                                     |  |                                                    |                       |                                                    |                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                     |                    |                          |  |                                                                        |                       |                                                                            |                                           |                                                                                                                           |                            |  |                                                                |  |                                                                                                     |  |                                                    |                       |                                                    |                                         |
| Несмотря на снижение дозы до 1,1 мг/м <sup>2</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 0,7 мг/м <sup>2</sup>                                                                                                                                                                                                                              |                    |                          |  |                                                                        |                       |                                                                            |                                           |                                                                                                                           |                            |  |                                                                |  |                                                                                                     |  |                                                    |                       |                                                    |                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                     |                    |                          |  |                                                                        |                       |                                                                            |                                           |                                                                                                                           |                            |  |                                                                |  |                                                                                                     |  |                                                    |                       |                                                    |                                         |
| Несмотря на снижение дозы до 0,7 мг/м <sup>2</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Прекращение терапии препаратом Халавен®                                                                                                                                                                                                            |                    |                          |  |                                                                        |                       |                                                                            |                                           |                                                                                                                           |                            |  |                                                                |  |                                                                                                     |  |                                                    |                       |                                                    |                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                     |                    |                          |  |                                                                        |                       |                                                                            |                                           |                                                                                                                           |                            |  |                                                                |  |                                                                                                     |  |                                                    |                       |                                                    |                                         |
| <p>После снижения дозы эрибулина ее обратное повышение в последующих циклах не рекомендуется.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | <p>После снижения дозы эрибулина ее обратное повышение в последующих циклах не рекомендуется.</p>                                                                                                                                                  |                    |                          |  |                                                                        |                       |                                                                            |                                           |                                                                                                                           |                            |  |                                                                |  |                                                                                                     |  |                                                    |                       |                                                    |                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                     |                    |                          |  |                                                                        |                       |                                                                            |                                           |                                                                                                                           |                            |  |                                                                |  |                                                                                                     |  |                                                    |                       |                                                    |                                         |
| <p><i>Применение у пациентов с печеночной недостаточностью</i></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | <p><i>Применение у пациентов с печеночной недостаточностью</i></p>                                                                                                                                                                                 |                    |                          |  |                                                                        |                       |                                                                            |                                           |                                                                                                                           |                            |  |                                                                |  |                                                                                                     |  |                                                    |                       |                                                    |                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                     |                    |                          |  |                                                                        |                       |                                                                            |                                           |                                                                                                                           |                            |  |                                                                |  |                                                                                                     |  |                                                    |                       |                                                    |                                         |
| <p><u>Нарушение функции печени, связанное с образованием метастазов:</u></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | <p><u>Нарушение функции печени, связанное с образованием метастазов:</u></p>                                                                                                                                                                       |                    |                          |  |                                                                        |                       |                                                                            |                                           |                                                                                                                           |                            |  |                                                                |  |                                                                                                     |  |                                                    |                       |                                                    |                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                     |                    |                          |  |                                                                        |                       |                                                                            |                                           |                                                                                                                           |                            |  |                                                                |  |                                                                                                     |  |                                                    |                       |                                                    |                                         |
| <p>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.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | <p>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.</p>                |                    |                          |  |                                                                        |                       |                                                                            |                                           |                                                                                                                           |                            |  |                                                                |  |                                                                                                     |  |                                                    |                       |                                                    |                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                     |                    |                          |  |                                                                        |                       |                                                                            |                                           |                                                                                                                           |                            |  |                                                                |  |                                                                                                     |  |                                                    |                       |                                                    |                                         |
| <p>Рекомендуемая доза препарата Халавен® для пациентов с печеночной недостаточностью средней степени тяжести (класс В по Чайлд-Пью) составляет 0,7 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в течение 2-5 минут в 1-й и 8-й дни 21-дневного цикла терапии.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | <p>Рекомендуемая доза препарата Халавен® для пациентов с печеночной недостаточностью средней степени тяжести (класс В по Чайлд-Пью) составляет 0,7 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в течение 2-5 минут в 1-й и 8-й дни 21-дневного цикла терапии.</p> |                    |                          |  |                                                                        |                       |                                                                            |                                           |                                                                                                                           |                            |  |                                                                |  |                                                                                                     |  |                                                    |                       |                                                    |                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                     |                    |                          |  |                                                                        |                       |                                                                            |                                           |                                                                                                                           |                            |  |                                                                |  |                                                                                                     |  |                                                    |                       |                                                    |                                         |

| Старая редакция                                                                                                                                                                                                                                                                  | Новая редакция                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Применение препарата Халавен<sup>®</sup> у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (класс С по Чайлд-Пью) не изучалось, но ожидается, что может потребоваться более значительное снижение дозы препарата Халавен<sup>®</sup>.</p>                                     | <p>Применение препарата Халавен<sup>®</sup> у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (класс С по Чайлд-Пью) не изучалось, но ожидается, что может потребоваться более значительное снижение дозы препарата Халавен<sup>®</sup>.</p>                                     |
| <p><u>Нарушение функции печени, связанное с циррозом:</u></p>                                                                                                                                                                                                                    | <p><u>Нарушение функции печени, связанное с циррозом:</u></p>                                                                                                                                                                                                                    |
| <p>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.</p> | <p>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.</p> |
| <p><i>Применение у пациентов с почечной недостаточностью</i></p>                                                                                                                                                                                                                 | <p><i>Применение у пациентов с почечной недостаточностью</i></p>                                                                                                                                                                                                                 |
| <p>У пациентов с почечной недостаточностью средней или тяжелой степени тяжести (КК &lt; 40 мл/мин) может потребоваться снижение начальной дозы.</p>                                                                                                                              | <p>У некоторых пациентов с почечной недостаточностью средней или тяжелой степени тяжести (КК &lt; 50 мл/мин) может наблюдаться увеличение экспозиции эрибулина и как следствие может потребоваться снижение начальной дозы.</p>                                                  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                  | <p>Для всех пациентов с почечной недостаточностью рекомендуются дополнительные меры предосторожности и мониторинг побочных явлений.</p>                                                                                                                                          |
| <p><i>Применение у детей</i></p>                                                                                                                                                                                                                                                 | <p><i>Применение у детей</i></p>                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <p>Данные по безопасности и эффективности препарата Халавен<sup>®</sup> у пациентов моложе 18 лет отсутствуют.</p>                                                                                                                                                               | <p>Применение препарата у детей и подростков по показанию «рак молочной железы» не предусмотрено.</p> <p>Безопасность и эффективность препарата Халавен<sup>®</sup> у пациентов моложе 18 лет с саркомами мягких тканей к настоящему</p>                                         |

| Старая редакция                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Новая редакция                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><i>Применение у лиц пожилого возраста</i></p> <p>Специальных рекомендаций для лиц пожилого возраста по изменению дозы не предусмотрено.</p> <p><i>Инструкции по разведению препарата перед введением</i></p> <p>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.</p> <p>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.</p> | <p>моменту не оценивалась.</p> <p><i>Применение у лиц пожилого возраста</i></p> <p>Специальных рекомендаций для лиц пожилого возраста по изменению дозы не предусмотрено.</p> <p><i>Инструкции по разведению препарата перед введением</i></p> <p>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.</p> <p>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.</p> |
| <p><b>Побочное действие</b></p> <p>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</p>                                                                                                                                                                                                                              | <p><b>Побочное действие</b></p> <p>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</p>                                                                                                                                                                                                                                                             |



| Старая редакция                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |             |                                            |                                    |       | Новая редакция                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |             |                                            |                                    |       |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|--------------------------------------------|------------------------------------|-------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|--------------------------------------------|------------------------------------|-------|
| относится к побочным эффектам при терапии препаратом Халавен®. Прочие побочные эффекты включают утомляемость, алопецию, повышение уровня печеночных ферментов, сепсис и мышечно-скелетную боль.                                                                                                                                                                                                                                    |             |                                            |                                    |       | относится к побочным эффектам при терапии препаратом Халавен®. Прочие побочные эффекты включают утомляемость, алопецию, повышение активности 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.                                                                                                                                                                                       |             |                                            |                                    |       | Профиль безопасности комбинации препарата Халавен® с трастузумабом или капецитабином соответствует известному профилю безопасности каждого из данных препаратов в отдельности.                                                                                                                                                                                                                                                     |             |                                            |                                    |       |
| Для обозначения частоты нежелательных явлений используется следующая классификация: очень часто ( $\geq 1/10$ случаев); часто ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ ); нечасто ( $\geq 1/1000$ , $< 1/100$ ) и редко ( $\geq 1/10000$ , $< 1/1000$ ). В пределах каждой группы побочные эффекты представлены в порядке убывания частоты. Если применимо, приведены общая и суммарная по побочным эффектам 3 и 4 степени частота встречаемости. |             |                                            |                                    |       | В Таблице 2 представлена частота возникновения побочных эффектов, наблюдаемых у пациентов с раком молочной железы и саркомами мягких тканей, которые получали рекомендованную дозу препарата Халавен® в монотерапии в клинических исследованиях Фазы II и III.                                                                                                                                                                     |             |                                            |                                    |       |
| Таблица 2.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |             |                                            |                                    |       | Для обозначения частоты нежелательных явлений используется следующая классификация: очень часто ( $\geq 1/10$ случаев); часто ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ ); нечасто ( $\geq 1/1000$ , $< 1/100$ ) и редко ( $\geq 1/10000$ , $< 1/1000$ ). В пределах каждой группы побочные эффекты представлены в порядке убывания частоты. Если применимо, приведены общая и суммарная по побочным эффектам 3 и 4 степени частота встречаемости. |             |                                            |                                    |       |
| Таблица 2.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |             |                                            |                                    |       | Таблица 2.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |             |                                            |                                    |       |
| Системы органов                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Очень часто | Часто                                      | Нечасто                            | Редко | Системы органов                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Очень часто | Часто                                      | Нечасто                            | Редко |
| Инфекционные и паразитарные                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |             | Инфекция мочевыводящих путей (8,0%) (G3/4) | Сепсис (0,5%) (G3/4)<br>Нейтропени |       | Инфекционные и паразитарные                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |             | Инфекция мочевыводящих путей (8,5%) (G3/4) | Сепсис (0,5%) (G3/4)<br>Нейтропени |       |

| Старая редакция                                                              |                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                       |                                                                     |                                                                                    | Новая редакция                                                               |                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                 |                                           |                                                                                    |
|------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
| заболевание                                                                  |                                                                                                                            | 0,5%)<br>Пневмония<br>(1,2%) (G3/4<br>0,8%)<br>Кандидоз<br>полости рта<br>Герпес<br>слизистой<br>оболочки<br>полости рта<br>Инфекция<br>верхних<br>дыхательны<br>х путей<br>Назофаринг<br>ит<br>Ринит | ческий<br>сепсис<br>(0,1%) (G3/4<br>0,1%)<br>Опоясываю<br>щий лишай |                                                                                    | заболевание                                                                  |                                                                                                                            | 0,7%)<br>Пневмония<br>(1,6%) (G3/4<br>1,0%)<br>Кандидоз<br>полости рта<br>Герпес<br>слизистой<br>оболочки<br>полости рта<br>Инфекция<br>верхних<br>дыхательны<br>х путей<br>Назофаринг<br>ит<br>Ринит<br>Опоясываю<br>щий лишай | ческий<br>сепсис<br>(0,2%) (G3/4<br>0,1%) |                                                                                    |
| Нарушения<br>со стороны<br>крови и<br>лимфатиче<br>ской<br>системы           | Нейтропени<br>я (57,0%)<br>(G3/4<br>49,7%)<br>Лейкопения<br>(29,3%)<br>(G3/4<br>17,3%)<br>Анемия<br>(20,6%)<br>(G3/4 2,0%) | Лимфопени<br>я (4,9%)<br>(G3/4 1,4%)<br>Фебрильная<br>нейтропения<br>(4,7%) (G3/4<br>4,5%) <sup>a</sup><br>Тромбоцито<br>пения<br>(4,3%) (G3/4<br>0,7%)                                               |                                                                     | Диссеминир<br>ованное<br>внутрисосуд<br>истое<br>свёртывание<br>крови <sup>b</sup> | Нарушения<br>со стороны<br>крови и<br>лимфатиче<br>ской<br>системы           | Нейтропени<br>я (53,6%)<br>(G3/4<br>46,0%)<br>Лейкопения<br>(27,9%)<br>(G3/4<br>16,9%)<br>Анемия<br>(21,8%)<br>(G3/4 3,0%) | Лимфопени<br>я (5,7%)<br>(G3/4 2,1%)<br>Фебрильная<br>нейтропения<br>(4,5%) (G3/4<br>4,3%) <sup>a</sup><br>Тромбоцито<br>пения<br>(4,2%) (G3/4<br>0,7%)                                                                         |                                           | Диссеминир<br>ованное<br>внутрисосуд<br>истое<br>свёртывание<br>крови <sup>b</sup> |
| Нарушения<br>обмена<br>веществ и<br>питания                                  | Снижение<br>аппетита<br>(21,9%)<br>(G3/4 0,7%)                                                                             | Гипокалием<br>ия (6,1%)<br>(G3/4 1,7%)<br>Гипомагни<br>емия (2,9%)<br>(G3/4 0,2%)<br>Обезвожива<br>ние (2,8%)<br>(G3/4 0,5%)<br>Гиперглике<br>мия<br>Гипофосфат<br>емия                               |                                                                     |                                                                                    | Нарушения<br>обмена<br>веществ и<br>питания                                  | Снижение<br>аппетита<br>(22,5%)<br>(G3/4 0,7%) <sup>d</sup>                                                                | Гипокалием<br>ия (6,8%)<br>(G3/4 2,0%)<br>Гипомагни<br>емия (2,8%)<br>(G3/4 0,3%)<br>Обезвожива<br>ние (2,8%)<br>(G3/4 0,5%) <sup>d</sup><br>Гиперглике<br>мия<br>Гипофосфат<br>емия                                            |                                           |                                                                                    |
| Нарушения<br>психики                                                         |                                                                                                                            | Бессонница<br>Депрессия                                                                                                                                                                               |                                                                     |                                                                                    | Нарушения<br>психики                                                         |                                                                                                                            | Бессонница<br>Депрессия                                                                                                                                                                                                         |                                           |                                                                                    |
| Нарушения<br>со стороны<br>нервной<br>системы                                | Перифериче<br>ская<br>нейропатия <sup>c</sup><br>(35,6%)<br>(G3/4 7,6%)<br>Головная<br>боль (17,2%)<br>(G3/4 0,8%)         | Дисгевзия<br>Головокруж<br>ение (7,9%)<br>(G3/4 0,5%)<br>Гипестезия<br>Летаргия<br>Нейротокси<br>чность                                                                                               |                                                                     |                                                                                    | Нарушения<br>со стороны<br>нервной<br>системы                                | Перифериче<br>ская<br>нейропатия <sup>c</sup><br>(35,9%)<br>(G3/4 7,3%)<br>Головная<br>боль (17,5%)<br>(G3/4 0,7%)         | Дисгевзия<br>Головокруж<br>ение (9,0%)<br>(G3/4 0,4%) <sup>d</sup><br>Гипестезия<br>Летаргия<br>Нейротокси<br>чность                                                                                                            |                                           |                                                                                    |
| Нарушения<br>со стороны<br>органа<br>зрения                                  |                                                                                                                            | Повышение<br>слезоотделе<br>ния (6,0%)<br>(G3/4 0,1%)<br>Конъюнктив<br>ит                                                                                                                             |                                                                     |                                                                                    | Нарушения<br>со стороны<br>органа<br>зрения                                  |                                                                                                                            | Повышение<br>слезоотделе<br>ния (5,8%)<br>(G3/4 0,1%) <sup>d</sup><br>Конъюнктив<br>ит                                                                                                                                          |                                           |                                                                                    |
| Нарушения<br>со стороны<br>органа<br>слуха и<br>лабиринти<br>ые<br>нарушения |                                                                                                                            | Вертиго                                                                                                                                                                                               | Звон в ушах                                                         |                                                                                    | Нарушения<br>со стороны<br>органа<br>слуха и<br>лабиринти<br>ые<br>нарушения |                                                                                                                            | Вертиго<br>Звон в ушах                                                                                                                                                                                                          |                                           |                                                                                    |
| Нарушения<br>со стороны<br>сердца                                            |                                                                                                                            | Тахикардия                                                                                                                                                                                            |                                                                     |                                                                                    | Нарушения<br>со стороны<br>сердца                                            |                                                                                                                            | Тахикардия                                                                                                                                                                                                                      |                                           |                                                                                    |
| Нарушения<br>со стороны<br>сосудов                                           |                                                                                                                            | «Приливы»                                                                                                                                                                                             | Тромбоз<br>глубоких<br>вен<br>Тромбоэмбо<br>лия<br>легочной         |                                                                                    | Нарушения<br>со стороны<br>сосудов                                           |                                                                                                                            | «Приливы»<br>Тромбоэмбо<br>лия<br>легочной<br>артерии<br>(1,3%) (G3/4                                                                                                                                                           | Тромбоз<br>глубоких<br>вен                |                                                                                    |

| Старая редакция                                                                |                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                      |                                     | Новая редакция                                                                 |                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                     |  |
|--------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|--|
|                                                                                |                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                         | артерии                              |                                     |                                                                                |                                                                                                                                               | 1,1%) <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                     |  |
| Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения | Диспноэ (13,9%) (G3/4 3,1%) <sup>a</sup><br>Кашель (13,6%) (G3/4 0,6%)                                              | Орофарингеальная боль<br>Носовое кровотечение<br>Ринорея                                                                                                                                                                                                                |                                      | Интерстициальные заболевания легких | Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения | Диспноэ (15,2%) (G3/4 3,6%) <sup>a</sup><br>Кашель (15,0%) (G3/4 0,5%) <sup>d</sup>                                                           | Орофарингеальная боль<br>Носовое кровотечение<br>Ринорея                                                                                                                                                                                                                                          | Интерстициальные заболевания легких (0,2%) (G3/4 0,1%)              |  |
| Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта                                | Тошнота (33,8%) (G3/4 1,1%)<br>Запор (19,6%) (G3/4 0,6%)<br>Диарея (17,9%) (G3/4 0,8%)<br>Рвота (17,6%) (G3/4 0,9%) | Боль в животе<br>Стоматит (9,3%) (G3/4 0,8%)<br>Сухость ротовой полости<br>Диспепсия (5,9%) (G3/4 0,2%)<br>Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь<br>Изъязвление слизистой оболочки ротовой полости<br>Вздутие живота                                                   |                                      | Панкреатит <sup>b</sup>             | Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта                                | Тошнота (35,7%) (G3/4 1,1%) <sup>d</sup><br>Запор (22,3%) (G3/4 0,7%) <sup>d</sup><br>Диарея (18,7%) (G3/4 0,8%)<br>Рвота (18,1%) (G3/4 1,0%) | Боль в животе<br>Стоматит (11,1%) (G3/4 1,0%) <sup>d</sup><br>Сухость ротовой полости<br>Диспепсия (6,5%) (G3/4 0,3%) <sup>d</sup><br>Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь<br>Вздутие живота                                                                                                    | Изъязвление слизистой оболочки ротовой полости<br>Панкреатит (0,1%) |  |
| Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей                             |                                                                                                                     | Повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) (7,6%) (G3/4 2,1%) <sup>d</sup><br>Повышение активности аспартатамиотрансферазы (АСТ) (7,4%) (G3/4 1,5%)<br>Повышение активности гаммаглутамилтрансферазы (1,8%) (G3/4 0,9%)<br>Гипербилирубинемия (1,5%) (G3/4 0,3%) | Гепатотоксичность (1,0%) (G3/4 0,6%) |                                     | Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей                             |                                                                                                                                               | Повышение активности аспартатамиотрансферазы (АСТ) (7,7%) (G3/4 1,4%) <sup>d</sup><br>Повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) (7,6%) (G3/4 1,9%) <sup>d</sup><br>Повышение активности гаммаглутамилтрансферазы (1,7%) (G3/4 0,9%) <sup>d</sup><br>Гипербилирубинемия (1,4%) (G3/4 0,4%) | Гепатотоксичность (0,8%) (G3/4 0,6%)                                |  |
| Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей                                   | Алопеция                                                                                                            | Сыпь<br>Зуд (3,9%) (G3/4 0,1%)<br>Поражение ногтей<br>Ночная потливость<br>Сухость кожи<br>Эритема<br>Гипергидроз                                                                                                                                                       | Ладонно-подошвенная эритродизестезия | Ангioneвротический отек             | Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей                                   | Алопеция                                                                                                                                      | Сыпь (4,9%) (G3/4 0,1%)<br>Зуд (3,9%) (G3/4 0,1%) <sup>d</sup><br>Поражение ногтей<br>Ночная потливость<br>Сухость кожи<br>Эритема<br>Гипергидроз<br>Ладонно-подошвенная эритродизестезия (1,0%) (G3/4 0,1%) <sup>d</sup>                                                                         | Ангioneвротический отек (0,1%)                                      |  |

| Старая редакция                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                       |                                                                                                                                                 |                                                      |  | Новая редакция                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                    |                                                                                                                                                  |                                                      |  |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|--|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|--|
| Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани                                                                                                                                                                             | Артралгия и миалгия (19,4%) (G3/4 1,1%)<br>Боль в спине (13,0%) (G3/4 1,5%)<br>Боль в конечностях (10,0%) (G3/4 0,7%) | Боль в костях (9,6%) (G3/4 1,7%)<br>Мышечный спазм (5,1%) (G3/4 0,1%)<br>Мышечно-скелетная боль и боль в груди<br>Мышечная слабость             |                                                      |  | Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани                                                                                                                                                                             | Артралгия и миалгия (20,4%) (G3/4 1,0%)<br>Боль в спине (12,8%) (G3/4 1,5%)<br>Боль в конечностях (10,0%) (G3/4 0,7%) <sup>d</sup> | Боль в костях (6,7%) (G3/4 1,2%)<br>Мышечный спазм (5,3%) (G3/4 0,1%) <sup>d</sup><br>Мышечно-скелетная боль и боль в груди<br>Мышечная слабость |                                                      |  |
| Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                       | Дизурия                                                                                                                                         | Гематурия<br>Протеинурия<br>Почечная недостаточность |  | Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                    | Дизурия                                                                                                                                          | Гематурия<br>Протеинурия<br>Почечная недостаточность |  |
| Общие расстройства и нарушения в месте введения                                                                                                                                                                                           | Утомляемость и астения (47,9%) (G3/4 7,8%)<br>Лихорадка (20,4%) (G3/4 0,6%)                                           | Воспаление слизистых оболочек (8,3%) (G3/4 1,1%) <sup>d</sup><br>Периферический отек<br>Боль<br>Озноб<br>Боль в груди<br>Гриппоподобный синдром |                                                      |  | Общие расстройства и нарушения в месте введения                                                                                                                                                                                           | Утомляемость / астения (53,2%) (G3/4 7,7%)<br>Лихорадка (21,8%) (G3/4 0,7%)                                                        | Воспаление слизистых оболочек (6,4%) (G3/4 0,9%)<br>Периферический отек<br>Боль<br>Озноб<br>Боль в груди<br>Гриппоподобный синдром               |                                                      |  |
| Лабораторные и инструментальные данные                                                                                                                                                                                                    | Снижение массы тела (11,3%) (G3/4 0,3%)                                                                               |                                                                                                                                                 |                                                      |  | Лабораторные и инструментальные данные                                                                                                                                                                                                    | Снижение массы тела (11,4%) (G3/4 0,4%) <sup>d</sup>                                                                               |                                                                                                                                                  |                                                      |  |
| <sup>a</sup> Включая 1 или 2 случая 5-ой степени.                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                       |                                                                                                                                                 |                                                      |  | <sup>a</sup> Включая 1 или 2 случая 5-ой степени.                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                    |                                                                                                                                                  |                                                      |  |
| <sup>b</sup> Спонтанные сообщения.                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                       |                                                                                                                                                 |                                                      |  | <sup>b</sup> Спонтанные сообщения.                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                    |                                                                                                                                                  |                                                      |  |
| <sup>c</sup> Включая термины: периферическая нейропатия, периферическая моторная нейропатия, полинейропатия, парестезия, периферическая сенсорная нейропатия, периферическая сенсомоторная нейропатия и демиелинизирующая полинейропатия. |                                                                                                                       |                                                                                                                                                 |                                                      |  | <sup>c</sup> Включая термины: периферическая нейропатия, периферическая моторная нейропатия, полинейропатия, парестезия, периферическая сенсорная нейропатия, периферическая сенсомоторная нейропатия и демиелинизирующая полинейропатия. |                                                                                                                                    |                                                                                                                                                  |                                                      |  |
| <sup>d</sup> Только степень 3.                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                       |                                                                                                                                                 |                                                      |  | <sup>d</sup> Только степень 3.                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                    |                                                                                                                                                  |                                                      |  |
| В целом, препарат Халавен <sup>®</sup> имеет схожий профиль безопасности при применении при раке молочной железы и при саркомах мягких тканей.                                                                                            |                                                                                                                       |                                                                                                                                                 |                                                      |  | В целом, препарат Халавен <sup>®</sup> имеет схожий профиль безопасности при применении при раке молочной железы и при саркомах мягких тканей.                                                                                            |                                                                                                                                    |                                                                                                                                                  |                                                      |  |
| <u>Дополнительная информация по некоторым побочным эффектам</u>                                                                                                                                                                           |                                                                                                                       |                                                                                                                                                 |                                                      |  | <u>Дополнительная информация по некоторым побочным эффектам</u>                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                    |                                                                                                                                                  |                                                      |  |
| Нейтропения                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                       |                                                                                                                                                 |                                                      |  | Нейтропения                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                    |                                                                                                                                                  |                                                      |  |
| Наблюдавшаяся нейтропения была обратимой и некумулятивной. Среднее                                                                                                                                                                        |                                                                                                                       |                                                                                                                                                 |                                                      |  | Наблюдавшаяся нейтропения была обратимой и некумулятивной. Среднее                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                    |                                                                                                                                                  |                                                      |  |

| Старая редакция                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Новая редакция                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>время до ожидаемого минимума числа нейтрофилов (надир) составляло 13 дней, а среднее время до восстановления после тяжелой нейтропении (<math>АЧН &lt; 0,5 \times 10^9/л</math>) составило 8 дней.</p> <p>В исследовании EMBRACE снижение числа нейтрофилов до значений <math>&lt; 0,5 \times 10^9/л</math>, длящееся более 7 дней, встречалось в 13 % случаев.</p> <p>При тяжелой нейтропении по решению лечащего врача и в соответствии с действующими рекомендациями может быть назначен гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ) или его аналог.</p> <p>Нейтропения приводила к прекращению участия в исследовании менее 1 % пациентов, получающих эрибулин.</p> <p><i>Диссеминированное внутрисосудистое свёртывание крови</i></p> <p>Сообщалось о случаях развития диссеминированного внутрисосудистого свёртывания крови, обычно ассоциированного с нейтропенией и/или сепсисом.</p> <p><i>Периферическая нейропатия</i></p> <p>Среди 1503 пациентов с раком молочной железы наиболее частым побочным явлением, приводящим к отмене терапии эрибулином, была периферическая</p> | <p>время до ожидаемого минимума числа нейтрофилов (надир) составляло 13 дней, а среднее время до восстановления после тяжелой нейтропении (<math>АЧН &lt; 0,5 \times 10^9/л</math>) составило 8 дней.</p> <p>В исследовании EMBRACE снижение числа нейтрофилов до значений <math>&lt; 0,5 \times 10^9/л</math>, длящееся более 7 дней, встречалось в 13 % случаев.</p> <p>При саркомах мягких тканей нейтропения наблюдалась реже (37,4 % случаев), чем при раке молочной железы (57,9 % случаев).</p> <p>При тяжелой нейтропении по решению лечащего врача и в соответствии с действующими рекомендациями может быть назначен гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ) или его аналог.</p> <p>Нейтропения приводила к прекращению участия в исследовании менее 1 % пациентов, получающих эрибулин.</p> <p><i>Диссеминированное внутрисосудистое свёртывание крови</i></p> <p>Сообщалось о случаях развития диссеминированного внутрисосудистого свёртывания крови, обычно ассоциированного с нейтропенией и/или сепсисом.</p> <p><i>Периферическая нейропатия</i></p> <p>Среди 1559 пациентов с раком молочной железы наиболее частым побочным явлением, приводящим к отмене терапии эрибулином, была периферическая</p> |

| Старая редакция                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Новая редакция                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>нейропатия (3,3 %). Медиана до появления периферической нейропатии 2 степени составила 85,5 дней (после 4 циклов).</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | <p>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.</p>                                                                                                                                                                       |
| <p>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<sup>®</sup>, не было большего риска развития новых или ухудшения уже имеющихся ее симптомов, в отличие от пациентов, не имевших периферической нейропатии до начала терапии препаратом Халавен<sup>®</sup>.</p> | <p>Развитие периферической нейропатии степени 3 и 4 возникало у 7,4 % пациентов с раком молочной железы и у 3,5 % пациентов с саркомами мягких тканей. В клинических исследованиях было показано, что у пациентов с нейропатией, имевшейся до начала терапии препаратом Халавен<sup>®</sup>, не было большего риска развития новых или ухудшения уже имеющихся ее симптомов, в отличие от пациентов, не имевших периферической нейропатии до начала терапии препаратом Халавен<sup>®</sup>.</p> |
| <p>У пациентов с предшествующей периферической нейропатией 1 или 2 степени частота возникновения периферической нейропатии 3 степени при лечении препаратом Халавен<sup>®</sup> составляла 14 %.</p>                                                                                                                                                                                                                      | <p>У пациентов с раком молочной железы с предшествующей периферической нейропатией 1 или 2 степени частота возникновения периферической нейропатии 3 степени при лечении препаратом Халавен<sup>®</sup> составляла 14 %.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <p><i>Гепатотоксичность</i></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | <p><i>Гепатотоксичность</i></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <p>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.</p>                                                                                                                                                    | <p>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.</p>                                                                                                                                                                                                                          |

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



| Старая редакция                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Новая редакция                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| реакций.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | реакций по адресу, указанному в данной инструкции.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <p><b>Особые указания</b></p> <p><i>Гематологические</i></p> <p>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 <math>1,5 \times 10^9/\text{л}</math> и числе тромбоцитов выше <math>100 \times 10^9/\text{л}</math>.</p> <p>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».</p> <p>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</p> | <p><b>Особые указания</b></p> <p><i>Гематологические</i></p> <p>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 <math>1,5 \times 10^9/\text{л}</math> и числе тромбоцитов выше <math>100 \times 10^9/\text{л}</math>.</p> <p>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».</p> <p>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</p> |

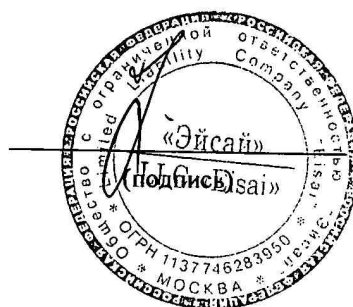
| Старая редакция                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Новая редакция                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>нейтропении, хотя данные, подтверждающие эту зависимость, ограничены.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | <p>нейтропении, хотя данные, подтверждающие эту зависимость, ограничены.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <p>При тяжелой нейтропении по решению лечащего врача и в соответствии с действующими рекомендациями может быть назначен гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ) или его аналог.</p>                                                                                                                                                                                 | <p>При тяжелой нейтропении по решению лечащего врача и в соответствии с действующими рекомендациями может быть назначен гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ) или его аналог.</p>                                                                                                                                                                                 |
| <p><i>Периферическая нейропатия</i></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | <p><i>Периферическая нейропатия</i></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <p>Следует вести постоянное наблюдение за возможными признаками периферической моторной или сенсорной нейропатии у пациентов. Развитие тяжелой периферической нейропатии требует задержки введения или уменьшения дозы.</p>                                                                                                                                                     | <p>Следует вести постоянное наблюдение за возможными признаками периферической моторной или сенсорной нейропатии у пациентов. Развитие тяжелой периферической нейропатии требует задержки введения или уменьшения дозы.</p>                                                                                                                                                     |
| <p>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.</p> | <p>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.</p> |
| <p><i>Удлинение интервала QT</i></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | <p><i>Удлинение интервала QT</i></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <p>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</p>                                                                                                                                            | <p>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</p>                                                                                                                                            |

| Старая редакция                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Новая редакция                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>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.</p> <p>Не рекомендуется назначать препарат Халавен® пациентам, имеющим синдром врожденного удлинения интервала QT.</p> <p><i>Использование в комбинации с анти-HER2 терапией</i></p> <p>Эффективность и безопасность эрибулина в комбинации с анти-HER2 терапией не установлена.</p> <p><i>Вспомогательные вещества</i></p> <p>Халавен® содержит небольшое количество этанола (менее 100 мг на дозу).</p> <p><i>Специальные меры предосторожности при утилизации и использовании</i></p> <p>Подготовка и введение препарата может осуществляться исключительно лицами, имеющими соответствующий опыт работы с цитостатиками.</p> <p>Халавен® представляет собой цитотоксический противоопухолевый препарат, и при работе с ним, как и с другими токсичными веществами, следует проявлять осторожность. Рекомендуется</p> | <p>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.</p> <p>Не рекомендуется назначать препарат Халавен® пациентам, имеющим синдром врожденного удлинения интервала QT.</p> <p><i>Использование в комбинациях</i></p> <p>Установлено, что применение эрибулина в комбинации с анти-HER2 терапией и капецитабином является безопасным.</p> <p><i>Вспомогательные вещества</i></p> <p>Халавен® содержит небольшое количество этанола (менее 100 мг на дозу).</p> <p><i>Специальные меры предосторожности при утилизации и использовании</i></p> <p>Подготовка и введение препарата может осуществляться исключительно лицами, имеющими соответствующий опыт работы с цитостатиками.</p> <p>Халавен® представляет собой цитотоксический противоопухолевый препарат, и при работе с ним, как и с другими токсичными веществами, следует проявлять осторожность. Рекомендуется</p> |

| Старая редакция                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Новая редакция                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>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®.</p> | <p>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®.</p> |
| <p><i>Хранение вскрытой упаковки</i></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | <p><i>Хранение вскрытой упаковки</i></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <p>С микробиологической точки зрения Халавен® следует использовать немедленно после вскрытия. Если препарат не применяется сразу же после вскрытия упаковки, за сроки и условия его хранения отвечает лицо, работающее с препаратом.</p>                                                                                                             | <p>С микробиологической точки зрения Халавен® следует использовать немедленно после вскрытия. Если препарат не применяется сразу же после вскрытия упаковки, за сроки и условия его хранения отвечает лицо, работающее с препаратом.</p>                                                                                                             |
| <p>Если Халавен® не применяется сразу же после вскрытия упаковки <b>в виде неразведенного раствора</b>, максимальный срок хранения при 25 °С на рассеянном свету составляет 4 ч, а в условиях холодильника (2-8 °С) – 24 ч.</p>                                                                                                                      | <p>Если Халавен® не применяется сразу же после вскрытия упаковки <b>в виде неразведенного раствора</b>, максимальный срок хранения при 25 °С на рассеянном свету составляет 4 ч, а в условиях холодильника (2-8 °С) – 24 ч.</p>                                                                                                                      |
| <p><b>Разведенный раствор</b> препарата Халавен® (в концентрациях от 0,02 мг/мл до 0,2 мг/мл в 0,9 % растворе натрия хлорида для инъекций) может храниться не более 24 ч при температуре 2-8 °С, за исключением тех ситуаций, когда разведение исходного раствора осуществлялось в стандартизованных контролируемых асептических условиях.</p>       | <p><b>Разведенный раствор</b> препарата Халавен® (в концентрациях от 0,02 мг/мл до 0,2 мг/мл в 0,9 % растворе натрия хлорида для инъекций) может храниться не более 24 ч при температуре 2-8 °С, за исключением тех ситуаций, когда разведение исходного раствора осуществлялось в стандартизованных контролируемых асептических условиях.</p>       |
| <p>Неиспользованные остатки препарата и использованные материалы следует</p>                                                                                                                                                                                                                                                                         | <p>Неиспользованные остатки препарата и использованные материалы следует</p>                                                                                                                                                                                                                                                                         |

| Старая редакция                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Новая редакция                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>утилизировать согласно действующим в РФ требованиям.</p> <p><b><i>Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами</i></b></p> <p>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.</p> | <p>утилизировать согласно действующим в РФ требованиям.</p> <p><b><i>Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами</i></b></p> <p>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.</p> |

Менеджер по регистрации  
и фармаконадзору  
ООО «Эйсai»



Крамарь А.О.  
(ФИО)