

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,

ОАО «Фармстандарт-УфаВИТА», Россия

наименование производителя, страна

Изменение № 5

Дата внесения Изменения « » 080217 20 г.

Старая редакция	Новая редакция
Побочное действие К наиболее часто встречающимся побочным реакциям при терапии препаратом Халавен[®] относят подавление функции костного мозга, выражающееся в нейтропении, лейкопении, анемии и тромбоцитопении с сопутствующими инфекциями. Также сообщалось о новых проявлениях или ухудшении ранее имевшейся периферической нейропатии. Гастроинтестинальная токсичность, проявляющаяся в виде анорексии, тошноты, рвоты, диареи, запоров и стоматита также относится к побочным эффектам при терапии препаратом Халавен[®]. Прочие	Побочное действие К наиболее часто встречающимся побочным реакциям при терапии препаратом Халавен[®] относят подавление функции костного мозга, выражающееся в нейтропении, лейкопении, анемии и тромбоцитопении с сопутствующими инфекциями. Также сообщалось о новых проявлениях или ухудшении ранее имевшейся периферической нейропатии. Гастроинтестинальная токсичность, проявляющаяся в виде анорексии, тошноты, рвоты, диареи, запоров и стоматита также относится к побочным эффектам при терапии препаратом Халавен[®]. Прочие

Старая редакция					Новая редакция				
побочные эффекты включают утомляемость, алопецию, повышение активности печеночных ферментов, сепсис и мышечно-скелетную боль. Профиль безопасности комбинации препарата Халавен® с трастузумабом или капецитабином соответствует известному профилю безопасности каждого из данных препаратов в отдельности. 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. 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.					побочные эффекты включают утомляемость, алопецию, повышение активности печеночных ферментов, сепсис и мышечно-скелетную боль. Профиль безопасности комбинации препарата Халавен® с трастузумабом или капецитабином соответствует известному профилю безопасности каждого из данных препаратов в отдельности. 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. 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.				
Системы органов	Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Системы органов	Очень часто	Часто	Нечасто	Редко или частота не известна
Инфекционные и паразита		Инфекция мочевыводящих	Сепсис (0,4%) (G3/4)		Инфекционные и паразита		Инфекция мочевыводящих	Сепсис (0,5%) (G3/4)	

Старая редакция					Новая редакция				
рные заболева ния		путей (8,5%) (G3/4 0,7%) Пневмони я (1,6%) (G3/4 1,0%) Кандидоз полости рта Герпес слизистой оболочки полости рта Инфекция верхних дыхатель ных путей Назофари нгит Ринит Опоясыва ющий лишай	0,5%) ^a Нейтропе нический сепсис (0,2%) (G3/4 0,1%)		рные заболева ния		путей (8,5%) (G3/4 0,7%) Пневмони я (1,6%) (G3/4 1,0%) Кандидоз полости рта Герпес слизистой оболочки полости рта Инфекция верхних дыхатель ных путей Назофари нгит Ринит Опоясыва ющий лишай	0,5%) ^a Нейтропе нический сепсис (0,2%) (G3/4 0,2%) Септичес кий шок (0,2%) (G3/4 0,2%) ^a	
Нарушен ия со стороны крови и лимфати ческой системы	Нейтропе ния (53,6%) (G3/4 46,0%) Лейкопен ия (27,9%) (G3/4 16,9%) Анемия (21,8%) (G3/4 3,0%)	Лимфопе ния (5,7%) (G3/4 2,1%) Фебрильн ая нейтропе ния (4,5%) (G3/4 4,3%) ^a Тромбоци топения (4,2%) (G3/4 0,7%)		Диссеми нированно е внутрисос удистое свёртыва ние крови ^b	Нарушен ия со стороны крови и лимфати ческой системы	Нейтропе ния (53,6%) (G3/4 46,0%) Лейкопен ия (27,9%) (G3/4 17,0%) Анемия (21,8%) (G3/4 3,0%)	Лимфопе ния (5,7%) (G3/4 2,1%) Фебрильн ая нейтропе ния (4,5%) (G3/4 4,4%) ^a Тромбоци топения (4,2%) (G3/4 0,7%)		* Диссеми нированн ое внутрисос удистое свёртыва ние крови ^b
Нарушен ия обмена веществ и питания	Снижение аппетита (22,5%) (G3/4 0,7%) ^d	Гипокали емия (6,8%) (G3/4 2,0%) Гипомагн иemia (2,8%) (G3/4 0,3%) Обезвожи вание (2,8%) (G3/4 0,5%) ^d Гипергли			Нарушен ия обмена веществ и питания	Снижение аппетита (22,5%) (G3/4 0,7%) ^d	Гипокали емия (6,8%) (G3/4 2,0%) Гипомагн иemia (2,8%) (G3/4 0,3%) Обезвожи вание (2,8%) (G3/4 0,5%) ^d Гипергли		

Старая редакция					Новая редакция				
		кемия Гипофосф атемия					кемия Гипофосф атемия		
Нарушен ия психики		Бессонни ца Депресси я			Нарушен ия психики		Бессонни ца Депресси я		
Нарушен ия со стороны нервной системы	Перифери ческая нейропат ия ^c (35,9%) (G3/4 7,3%) Головная боль (17,5%) (G3/4 0,7%)	Дисгевзия Головокр ужение (9,0%) (G3/4 0,4%) ^d Гипестези я Летаргия Нейроток сичность			Нарушен ия со стороны нервной системы	Перифери ческая нейропат ия ^c (35,9%) (G3/4 7,3%) Головная боль (17,5%) (G3/4 0,7%)	Дисгевзия Головокр ужение (9,0%) (G3/4 0,4%) ^d Гипестези я Летаргия Нейроток сичность		
Нарушен ия со стороны органа зрения		Повышен ие слезоотде ления (5,8%) (G3/4 0,1%) ^d Конъюнк тивит			Нарушен ия со стороны органа зрения		Повышен ие слезоотде ления (5,8%) (G3/4 0,1%) ^d Конъюнк тивит		
Нарушен ия со стороны органа слуха и лабиринт ные нарушен ия		Вертиго Звон в ушах			Нарушен ия со стороны органа слуха и лабиринт ные нарушен ия		Вертиго Звон в ушах		
Нарушен ия со стороны сердца		Тахикард ия			Нарушен ия со стороны сердца		Тахикард ия		
Нарушен ия со стороны сосудов		«Прилив ы» Тромбоз ем боли легочной артерии (1,3%) (G3/4 1,1%) ^a	Тромбоз глубоких вен		Нарушен ия со стороны сосудов		«Прилив ы» Тромбоз ем боли легочной артерии (1,3%) (G3/4 1,1%) ^a	Тромбоз глубоких вен	
Нарушен ия со стороны дыхатель ной системы, органов грудной клетки и средосте	Диспноэ (15,2%) (G3/4 3,6%) ^a Кашель (15,0%) (G3/4 0,5%) ^d	Орофарин геальная боль Носовое кровотече ние Ринорея	Интерсти циальные заболеван ия легких (0,2%) (G3/4 0,1%)		Нарушен ия со стороны дыхатель ной системы, органов грудной клетки и средосте	Диспноэ (15,2%) (G3/4 3,5%) ^a Кашель (15,0%) (G3/4 0,5%) ^d	Орофарин геальная боль Носовое кровотече ние Ринорея	Интерсти циальные заболеван ия легких (0,2%) (G3/4 0,1%)	

Старая редакция					Новая редакция				
ния					ния				
Нарушен ия со стороны желудочн о- кишечно го тракта	Тошнота (35,7%) (G3/4 1,1%) ^d Запор (22,3%) (G3/4 0,7%) ^d Диарея (18,7%) (G3/4 0,8%) Рвота (18,1%) (G3/4 1,0%)	Боль в животе Стоматит (11,1%) (G3/4 1,0%) ^d Сухость ротовой полости Диспепси я (6,5%) (G3/4 0,3%) ^d Гастроэзо фагеальна я рефлюксн ая болезнь Вздутие живота	Изъязвле ние слизистой оболочки ротовой полости Панкреат ит (0,1%)		Нарушен ия со стороны желудочн о- кишечно го тракта	Тошнота (35,7%) (G3/4 1,1%) ^d Запор (22,3%) (G3/4 0,7%) ^d Диарея (18,7%) (G3/4 0,8%) Рвота (18,1%) (G3/4 1,0%)	Боль в животе Стоматит (11,1%) (G3/4 1,0%) ^d Сухость ротовой полости Диспепси я (6,5%) (G3/4 0,3%) ^d Гастроэзо фагеальна я рефлюксн ая болезнь Вздутие живота	Изъязвле ние слизистой оболочки ротовой полости Панкреат ит	
Нарушен ия со стороны печени и желчевы водящих путей		Повышен ие активност и аспартата минотран сферазы (АСТ) (7,7%) (G3/4 1,4%) ^d Повышен ие активност и аланинам инотранс феразы (АЛТ) (7,6%) (G3/4 1,9%) ^d Повышен ие активност и гаммаглу тамилтра нсферазы (1,7%) (G3/4 0,9%) ^d Гипербил ирубинем ия (1,4%) (G3/4 0,4%)	Гепатоток сичность (0,8%) (G3/4 0,6%)		Нарушен ия со стороны печени и желчевы водящих путей		Повышен ие активност и аспартата минотран сферазы (АСТ) (7,7%) (G3/4 1,4%) ^d Повышен ие активност и аланинам инотранс феразы (АЛТ) (7,6%) (G3/4 1,9%) ^d Повышен ие активност и гаммаглу тамилтра нсферазы (1,7%) (G3/4 0,9%) ^d Гипербил ирубинем ия (1,4%) (G3/4 0,4%)	Гепатоток сичность (0,8%) (G3/4 0,6%)	
Нарушен	Алопеция	Сыпь	Ангioneв		Нарушен	Алопеция	Сыпь	Ангioneв	**Синдро

Старая редакция					Новая редакция				
ия со стороны кожи и подкожных тканей		(4,9%) (G3/4 0,1%) Зуд (3,9%) (G3/4 0,1%) ^d Поражение ногтей Ночная потливость Сухость кожи Эритема Гипергидроз Ладонно-подошвенная эритродизестезия (1,0%) (G3/4 0,1%) ^d	ротически й отек (0,1%)		ия со стороны кожи и подкожных тканей		(4,9%) (G3/4 0,1%) Зуд (3,9%) (G3/4 0,1%) ^d Поражение ногтей Ночная потливость Сухость кожи Эритема Гипергидроз Ладонно-подошвенная эритродизестезия (1,0%) (G3/4 0,1%) ^d	ротически й отек	м Стивенса-Джонсона / токсический эпидермальный некролиз ^b
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	Артралгия и миалгия (20,4%) (G3/4 1,0%) Боль в спине (12,8%) (G3/4 1,5%) Боль в конечностях (10,0%) (G3/4 0,7%) ^d	Боль в костях (6,7%) (G3/4 1,2%) Мышечный спазм (5,3%) (G3/4 0,1%) ^d Мышечно-скелетная боль и боль в груди Мышечная слабость			Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	Артралгия и миалгия (20,4%) (G3/4 1,0%) Боль в спине (12,8%) (G3/4 1,5%) Боль в конечностях (10,0%) (G3/4 0,7%) ^d	Боль в костях (6,7%) (G3/4 1,2%) Мышечный спазм (5,3%) (G3/4 0,1%) ^d Мышечно-скелетная боль и боль в груди Мышечная слабость		
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей		Дизурия	Гематурия Протеинурия Почечная недостаточность		Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей		Дизурия	Гематурия Протеинурия Почечная недостаточность	
Общие расстройства и нарушения в месте введения	Утомляемость / астения (53,2%) (G3/4 7,7%) Лихорадка (21,8%) (G3/4	Воспаление слизистых оболочек (6,4%) (G3/4 0,9%) Перифери			Общие расстройства и нарушения в месте введения	Утомляемость / астения (53,2%) (G3/4 7,7%) Лихорадка (21,8%) (G3/4	Воспаление слизистых оболочек (6,4%) (G3/4 0,9%) ^d Перифери		

Старая редакция					Новая редакция				
	0,7%)	ческий отек Боль Озноб Боль в груди Гриппопо добный синдром				0,7%)	ческий отек Боль Озноб Боль в груди Гриппопо добный синдром		
Лабораторные и инструментальные данные	Снижение массы тела (11,4%) (G3/4 0,4%) ^d				Лабораторные и инструментальные данные	Снижение массы тела (11,4%) (G3/4 0,4%) ^d			
^a Включая 1-или 2 случая 5-ой степени. ^b Спонтанные сообщения. ^c Включая термины: периферическая нейропатия, периферическая моторная нейропатия, полинейропатия, парестезия, периферическая сенсорная нейропатия, периферическая сенсомоторная нейропатия и демиелинизирующая полинейропатия. ^d Только степень 3.					^a Включая случаи 5-ой степени. ^b Спонтанные сообщения. ^c Включая термины: периферическая нейропатия, периферическая моторная нейропатия, полинейропатия, парестезия, периферическая сенсорная нейропатия, периферическая сенсомоторная нейропатия и демиелинизирующая полинейропатия. ^d Только степень 3. *Редко. **Частота не известна.				
В целом, препарат Халавен® имеет схожий профиль безопасности при применении при раке молочной железы и при саркомах мягких тканей. <u>Дополнительная информация по некоторым побочным эффектам</u> <u>Нейтропения</u> Наблюдавшаяся нейтропения была обратимой и некумулятивной. Среднее время до ожидаемого минимума числа нейтрофилов (надир) составляло 13 дней, а среднее время до восстановления после тяжелой нейтропии (АЧН < 0,5 x 10⁹/л) составило 8 дней. В исследовании EMBRACE снижение числа нейтрофилов до значений < 0,5 x 10⁹/л,					В целом, препарат Халавен® имеет схожий профиль безопасности при применении при раке молочной железы и при саркомах мягких тканей. <u>Дополнительная информация по некоторым побочным эффектам</u> <u>Нейтропения</u> Наблюдавшаяся нейтропения была обратимой и некумулятивной. Среднее время до ожидаемого минимума числа нейтрофилов (надир) составляло 13 дней, а среднее время до восстановления после тяжелой нейтропии (АЧН < 0,5 x 10⁹/л) составило 8 дней. В исследовании EMBRACE снижение числа нейтрофилов до значений < 0,5 x 10⁹/л,				

Старая редакция	Новая редакция
длящееся более 7 дней, встречалось в 13 % случаев. При саркомах мягких тканей нейтропения наблюдалась реже (37,4 % случаев), чем при раке молочной железы (57,9 % случаев).	длящееся более 7 дней, встречалось в 13 % случаев. При саркомах мягких тканей сообщения о нейтропении, возникшей в ходе лечения встречались реже (37,4 % случаев), чем при раке молочной железы (57,9 % случаев). Всего нейтропения вместе с патологически измененными нейтрофилами встречалась с частотой 76 % и 84,3 % соответственно. Медиана длительности терапии составила 12,0 недель для пациентов с саркомами мягких тканей и 15,9 недель для пациентов с раком молочной железы. Сообщалось о случаях фебрильной нейтропении, нейтропенического сепсиса, сепсиса и септического шока с летальным исходом. Среди 1963 пациентов с саркомами мягких тканей и раком молочной железы, получавших эрибулин в рекомендованных дозах в ходе клинических исследований наблюдалось по одному летальному случаю нейтропенического сепсиса (0,1 %) и фебрильной нейтропении (0,1 %), а также 3 летальных случая сепсиса (0,2 %) и один случай септического шока (0,1 %).
При тяжелой нейтропении по решению лечащего врача и в соответствии с действующими рекомендациями может быть назначен гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ) или его аналог.	При тяжелой нейтропении по решению лечащего врача и в соответствии с действующими рекомендациями может быть назначен гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ) или его аналог. В двух клинических исследованиях Фазы 3 (Исследование 305 и 301) Г-КФС получали 18 % и 13 %

Старая редакция	Новая редакция
Нейтропения приводила к прекращению участия в исследовании менее 1 % пациентов, получающих эрибулин. <i>Диссеминированное внутрисосудистое свёртывание крови</i> Сообщалось о случаях развития диссеминированного внутрисосудистого свёртывания крови, обычно ассоциированного с нейтропенией и/или сепсисом. <i>Периферическая нейропатия</i> Среди 1559 пациентов с раком молочной железы наиболее частым побочным явлением, приводящим к отмене терапии эрибулином, была периферическая нейропатия (3,4 %). Медиана до появления периферической нейропатии 2 степени составила 12,6 недель (после 4 циклов). У 2 из 404 пациентов с саркомами мягких тканей периферическая нейропатия привела к отмене терапии эрибулином. Медиана до появления периферической нейропатии 2 степени составила 18,4 недель. Развитие периферической нейропатии степени 3 и 4 возникало у 7,4 % пациентов с раком молочной железы и у 3,5 % пациентов с саркомами мягких тканей. В клинических исследованиях было показано, что у пациентов с нейропатией, имевшейся до начала терапии препаратом Халавен[®], не было большего риска развития новых или	пациентов соответственно. В исследовании фазы 3 у пациентов с саркомами мягких тканей Г-КСФ получали 26 % пациентов. Нейтропения приводила к прекращению участия в исследовании менее 1 % пациентов, получающих эрибулин. <i>Диссеминированное внутрисосудистое свёртывание крови</i> Сообщалось о случаях развития диссеминированного внутрисосудистого свёртывания крови, обычно ассоциированного с нейтропенией и/или сепсисом. <i>Периферическая нейропатия</i> Среди 1559 пациентов с раком молочной железы наиболее частым побочным явлением, приводящим к отмене терапии эрибулином, была периферическая нейропатия (3,4 %). Медиана до появления периферической нейропатии 2 степени составила 12,6 недель (после 4 циклов). У 2 из 404 пациентов с саркомами мягких тканей периферическая нейропатия привела к отмене терапии эрибулином. Медиана до появления периферической нейропатии 2 степени составила 18,4 недель. Развитие периферической нейропатии степени 3 и 4 возникало у 7,4 % пациентов с раком молочной железы и у 3,5 % пациентов с саркомами мягких тканей. В клинических исследованиях было показано, что у пациентов с нейропатией, имевшейся до начала терапии препаратом Халавен[®], не было большего риска развития новых или

Старая редакция	Новая редакция
ухудшения уже имеющихся ее симптомов, в отличие от пациентов, не имевших периферической нейропатии до начала терапии препаратом Халавен®. У пациентов с раком молочной железы с предшествующей периферической нейропатией 1 или 2 степени частота возникновения периферической нейропатии 3 степени при лечении препаратом Халавен® составляла 14 %.	ухудшения уже имеющихся ее симптомов, в отличие от пациентов, не имевших периферической нейропатии до начала терапии препаратом Халавен®. У пациентов с раком молочной железы с предшествующей периферической нейропатией 1 или 2 степени частота возникновения периферической нейропатии 3 степени при лечении препаратом Халавен® составляла 14 %.
<i>Гепатотоксичность</i> У некоторых пациентов наблюдалось увеличение активности печеночных ферментов в начале лечения эрибулином (чаще всего в 1-2 циклах). Хотя это происходило, скорее всего, вследствие адаптации печени к лечению эрибулином, о гепатотоксичности также сообщалось.	<i>Гепатотоксичность</i> У некоторых пациентов наблюдалось увеличение активности печеночных ферментов в начале лечения эрибулином (чаще всего в 1-2 циклах). Хотя это происходило, скорее всего, вследствие адаптации печени к лечению эрибулином, о гепатотоксичности также сообщалось.
<u>Дополнительная информация по безопасности в особых группах пациентов</u>	<u>Дополнительная информация по безопасности в особых группах пациентов</u>
<i>Пациенты пожилого возраста</i> Профиль безопасности эрибулина у пожилых пациентов (старше 65 лет) аналогичен профилю безопасности препарата у более молодой популяции за исключением утомляемости и астении, которые усиливались с возрастом. Специальных рекомендаций по снижению	<i>Пациенты пожилого возраста</i> Среди 1559 пациентов с раком молочной железы, получавших эрибулин в рекомендованных дозах 283 (18,2 %) были старше 65 лет. В исследовании на 404 пациентах с саркомами, 90 пациентов (22,3 %), получавших эрибулин были старше 65 лет. Профиль безопасности эрибулина у пожилых пациентов (старше 65 лет) аналогичен профилю безопасности препарата у более молодой популяции за исключением утомляемости и астении, которые усиливались с возрастом. Специальных рекомендаций по снижению

Старая редакция	Новая редакция
дозы у пожилых пациентов нет. <i>Пациенты с печеночной недостаточностью</i> При активности АЛТ или АСТ, превышающей верхнюю границу нормы более чем втрое, у пациента повышается риск развития нейтропении 4 степени и фебрильной нейтропении. При значениях билирубина, превышающих верхнюю границу нормы более чем в полтора раза, также повышается риск развития нейтропении 4 степени и фебрильной нейтропении, хотя данные, подтверждающие эту зависимость, ограничены. <u>Извещение о нежелательных реакциях</u> Крайне важно извещать о нежелательных реакциях, возникших во время пострегистрационного применения лекарственного средства. Это позволит контролировать соотношение пользы и риска лекарственного средства. Просьба медицинским работникам извещать о возникновении любых нежелательных реакций по адресу, указанному в данной инструкции.	дозы у пожилых пациентов нет. <i>Пациенты с печеночной недостаточностью</i> При активности АЛТ или АСТ, превышающей верхнюю границу нормы более чем втрое, у пациента повышается риск развития нейтропении 4 степени и фебрильной нейтропении. При значениях билирубина, превышающих верхнюю границу нормы более чем в полтора раза, также повышается риск развития нейтропении 4 степени и фебрильной нейтропении, хотя данные, подтверждающие эту зависимость, ограничены. <u>Извещение о нежелательных реакциях</u> Крайне важно извещать о нежелательных реакциях, возникших во время пострегистрационного применения лекарственного средства. Это позволит контролировать соотношение пользы и риска лекарственного средства. Просьба медицинским работникам извещать о возникновении любых нежелательных реакций по адресу, указанному в данной инструкции.
Взаимодействие с другими лекарственными средствами <i>Лекарственная несовместимость</i> Данный препарат нельзя смешивать с другими лекарственными препаратами. Раствор для инъекций Халавен® не следует	Взаимодействие с другими лекарственными средствами <i>Лекарственная несовместимость</i> Данный препарат нельзя смешивать с другими лекарственными препаратами. Раствор для инъекций Халавен® не следует

Старая редакция	Новая редакция
разводить в 5 % растворе декстрозы для инфузий. Эрибулин преимущественно (до 70 %) экскретируется с желчью. Транспортный белок, отвечающий за этот процесс, не выявлен. Полное ингибирование транспорта может в теории привести к возрастанию плазменной концентрации более чем в 3 раза. В связи с этим, не рекомендуется одновременное с эрибулином применение препаратов (например, таких как, циклоsporин, ритонавир, саквинавир, лопинавир, эфавиренц, эмтрицитабин, хинин, хинидин, дизонирамид и др), являющихся ингибиторами печеночных транспортных белков (органического анион-транспортного белка (OATPs), Р-гликопротеина, белков множественной лекарственной резистентности (MRPs) и др). Не рекомендуется одновременный прием с карбамазепином, фенитоином, зверобоем продырявленным, поскольку эти препараты могут привести к заметному снижению концентрации эрибулина в плазме и, соответственно, снижению его эффективности. При одновременном применении с рифампицином, являющимся индуктором изофермента CYP3A4, значимого влияния на фармакокинетические параметры эрибулина (AUC и C_{max}) не наблюдалось. Однако, рифампицин, вследствие своего	разводить в 5 % растворе декстрозы для инфузий. Эрибулин преимущественно (до 70 %) экскретируется с желчью. Транспортный белок, отвечающий за этот процесс, не выявлен. Эрибулин не является субстратом белка резистентности рака молочной железы (BCRP), белков-переносчиков органических анионов (OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3), белков множественной лекарственной резистентности (MRP2, MRP4) и транспортного белка жёлчных кислот (BSEP).

Старая редакция	Новая редакция
свойства ингибировать транспортные белки, может нейтрализовать свой индуцирующий эффект на выведение эрибулина. Поэтому, эффект рифампицина не может быть экstrapолирован на другие индукторы.	
Лекарственное взаимодействие с ингибиторами изофермента CYP3A4 не ожидается. Клинически значимых различий в экспозиции эрибулина (AUC и C_{max}) при его применении совместно с кетоконазолом (ингибитором изофермента CYP3A4 и Р-гликопротеина) не наблюдалось.	Лекарственных взаимодействий с ингибиторами и индукторами изофермента CYP3A4 не ожидается. Клинически значимых различий в экспозиции эрибулина (AUC и C_{max}) при его применении совместно с кетоконазолом (ингибитором изофермента CYP3A4 и Р-гликопротеина) и рифампицином (индуктором изофермента CYP3A4) не наблюдалось.
<i>Влияние эрибулина на фармакокинетику других лекарственных средств</i>	<i>Влияние эрибулина на фармакокинетику других лекарственных средств</i>
Согласно исследованиям <i>in vitro</i>, эрибулин может быть слабым ингибитором изофермента CYP3A4. При одновременном применении с лекарственными средствами, обладающими узким терапевтическим диапазоном и метаболизирующимися преимущественно изоферментом CYP3A4 (например, алфентанил, циклоспорин, эрготамин, фентанил, пимозид, хинидин, сиролimus, такролимус) следует проявлять осторожность и вести наблюдение за нежелательными явлениями.	Согласно исследованиям <i>in vitro</i>, эрибулин может быть слабым ингибитором изофермента CYP3A4. Данные <i>in vivo</i> не доступны. При одновременном применении с лекарственными средствами, обладающими узким терапевтическим диапазоном и метаболизирующимися преимущественно изоферментом CYP3A4 (например, алфентанил, циклоспорин, эрготамин, фентанил, пимозид, хинидин, сиролimus, такролимус) следует проявлять осторожность и вести наблюдение за нежелательными явлениями.
Эрибулин не оказывает ингибирующего действия на изоферменты CYP1A2,	Эрибулин не оказывает ингибирующего действия на изоферменты CYP1A2,

Старая редакция	Новая редакция
CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 в терапевтическом диапазоне концентраций.	CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 в терапевтическом диапазоне концентраций. В клинически значимых концентрациях, эрибулин не оказывал ингибирующего действия на транспортную активность BCRP, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, OATP1B1 и OATP1B3.
Особые указания <i>Гематологические</i> Миелосупрессия является дозозависимой и, в первую очередь, выражается в виде нейтропении (см. раздел «Побочное действие»). У каждого пациента перед введением любой дозы препарата Халавен® следует провести клинический анализ крови. Лечение препаратом Халавен® можно начинать только при АЧН выше $1,5 \times 10^9/\text{л}$ и числе тромбоцитов выше $100 \times 10^9/\text{л}$. Менее чем у 5 % пациентов, получающих Халавен®, наблюдалась фебрильная нейтропения. При развитии у пациента фебрильной нейтропении, а также при тяжелой нейтропении или тромбоцитопении, следует скорректировать лечение в соответствии с рекомендациями, приведенными в разделе «Способ применения и дозы». При активности АЛТ или АСТ, превышающей верхнюю границу нормы более чем втрое, у пациента повышается	Особые указания <i>Гематологические</i> Миелосупрессия является дозозависимой и, в первую очередь, выражается в виде нейтропении (см. раздел «Побочное действие»). У каждого пациента перед введением любой дозы препарата Халавен® следует провести клинический анализ крови. Лечение препаратом Халавен® можно начинать только при АЧН выше $1,5 \times 10^9/\text{л}$ и числе тромбоцитов выше $100 \times 10^9/\text{л}$. Менее чем у 5 % пациентов, получающих Халавен®, наблюдалась фебрильная нейтропения. При развитии у пациента фебрильной нейтропении, а также при тяжелой нейтропении или тромбоцитопении, следует скорректировать лечение в соответствии с рекомендациями, приведенными в разделе «Способ применения и дозы». При активности АЛТ или АСТ, превышающей верхнюю границу нормы более чем втрое, у пациента повышается

Старая редакция	Новая редакция
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.	риск развития нейтропении 4 степени и фебрильной нейтропении. При значениях билирубина, превышающих верхнюю границу нормы более чем в полтора раза, также повышается риск развития нейтропении 4 степени и фебрильной нейтропении, хотя данные, подтверждающие эту зависимость, ограничены.
При тяжелой нейтропении по решению лечащего врача и в соответствии с действующими рекомендациями может быть назначен гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ) или его аналог.	Сообщалось о случаях фебрильной нейтропении, нейтропенического сепсиса, сепсиса и септического шока с летальным исходом. При тяжелой нейтропении по решению лечащего врача и в соответствии с действующими рекомендациями может быть назначен гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ) или его аналог.
<i>Периферическая нейропатия</i> Следует вести постоянное наблюдение за возможными признаками периферической моторной или сенсорной нейропатии у пациентов. Развитие тяжелой периферической нейропатии требует задержки введения или уменьшения дозы. Пациенты с предшествующей периферической нейропатией более чем 2 степени тяжести не включались в клинические исследования. Тем не менее, у пациентов с предшествующей нейропатией 1 или 2 степени тяжести не наблюдался больший риск развития новых или	<i>Периферическая нейропатия</i> Следует вести постоянное наблюдение за возможными признаками периферической моторной или сенсорной нейропатии у пациентов. Развитие тяжелой периферической нейропатии требует задержки введения или уменьшения дозы. Пациенты с предшествующей периферической нейропатией более чем 2 степени тяжести не включались в клинические исследования. Тем не менее, у пациентов с предшествующей нейропатией 1 или 2 степени тяжести не наблюдался больший риск развития новых или

Старая редакция	Новая редакция
ухудшения уже имеющихся ее симптомов в сравнении с пациентами, включенными в исследование без данного состояния. <i>Удлинение интервала QT</i> Удлинение интервала QT отмечалось на 8-й день, независимо от концентрации эрибулина и при нормальных значениях интервала в 1-й день. На фоне лечения препаратом Халавен® мониторинг ЭКГ рекомендуется проводить у пациентов с сердечной недостаточностью и брадиаритмиями, а также при одновременном приеме лекарственных средств, удлиняющих интервал QT (в том числе антиаритмических IA и III классов). До начала лечения препаратом Халавен® рекомендуется устранить электролитный дисбаланс (например, гипокалиемию, гипوماгниемию), а на фоне лечения мониторировать содержание этих электролитов в крови. Не рекомендуется назначать препарат Халавен® пациентам, имеющим синдром врожденного удлинения интервала QT. <i>Использование в комбинациях</i> Установлено, что применение эрибулина в комбинации с анти-HER2 терапией и капецитабином является безопасным. <i>Вспомогательные вещества</i> Халавен® содержит небольшое количество этанола (менее 100 мг на дозу).	ухудшения уже имеющихся ее симптомов в сравнении с пациентами, включенными в исследование без данного состояния. <i>Удлинение интервала QT</i> В неконтролируемом открытом исследовании ЭКГ на 26 пациентах, удлинение интервала QT отмечалось на 8-й день, независимо от концентрации эрибулина и при нормальных значениях интервала в 1-й день. На фоне лечения препаратом Халавен® мониторинг ЭКГ рекомендуется проводить у пациентов с сердечной недостаточностью и брадиаритмиями, а также при одновременном приеме лекарственных средств, удлиняющих интервал QT (в том числе антиаритмических IA и III классов). До начала лечения препаратом Халавен® рекомендуется устранить электролитный дисбаланс (например, гипокалиемию, гипوماгниемию), а на фоне лечения мониторировать содержание этих электролитов в крови. Не рекомендуется назначать препарат Халавен® пациентам, имеющим синдром врожденного удлинения интервала QT. <i>Использование в комбинациях</i> Установлено, что применение эрибулина в комбинации с анти-HER2 терапией и капецитабином является безопасным. <i>Вспомогательные вещества</i> Халавен® содержит небольшое количество этанола (менее 100 мг на дозу).

Старая редакция	Новая редакция
<i>Специальные меры предосторожности при утилизации и использовании</i> Подготовка и введение препарата может осуществляться исключительно лицами, имеющими соответствующий опыт работы с цитостатиками. Халавен[®] представляет собой цитотоксический противоопухолевый препарат, и при работе с ним, как и с другими токсичными веществами, следует проявлять осторожность. Рекомендуется использовать перчатки, защитные очки и защитную одежду. В случае попадания раствора препарата на кожу, необходимо сразу же тщательно промыть этот участок кожи водой с мылом. При контакте препарата со слизистыми оболочками, место контакта необходимо тщательно промыть водой. При беременности не следует работать с препаратом Халавен[®]. <i>Хранение вскрытой упаковки</i> С микробиологической точки зрения Халавен[®] следует использовать немедленно после вскрытия. Если препарат не применяется сразу же после вскрытия упаковки, за сроки и условия его хранения отвечает лицо, работающее с препаратом. Если Халавен[®] не применяется сразу же после вскрытия упаковки в виде неразведенного раствора, максимальный срок хранения при 25 °С на рассеянном свете составляет 4 ч, а в условиях холодильника (2-8 °С) – 24 ч.	<i>Специальные меры предосторожности при утилизации и использовании</i> Подготовка и введение препарата может осуществляться исключительно лицами, имеющими соответствующий опыт работы с цитостатиками. Халавен[®] представляет собой цитотоксический противоопухолевый препарат, и при работе с ним, как и с другими токсичными веществами, следует проявлять осторожность. Рекомендуется использовать перчатки, защитные очки и защитную одежду. В случае попадания раствора препарата на кожу, необходимо сразу же тщательно промыть этот участок кожи водой с мылом. При контакте препарата со слизистыми оболочками, место контакта необходимо тщательно промыть водой. При беременности не следует работать с препаратом Халавен[®]. <i>Хранение вскрытой упаковки</i> С микробиологической точки зрения Халавен[®] следует использовать немедленно после вскрытия. Если препарат не применяется сразу же после вскрытия упаковки, за сроки и условия его хранения отвечает лицо, работающее с препаратом. Если Халавен[®] не применяется сразу же после вскрытия упаковки в виде неразведенного раствора, максимальный срок хранения при 25 °С на рассеянном свете составляет 4 ч, а в условиях холодильника (2-8 °С) – 24 ч.

Старая редакция	Новая редакция
Разведенный раствор препарата Халавен® (в концентрациях от 0,02 мг/мл до 0,2 мг/мл в 0,9 % растворе натрия хлорида для инъекций) может храниться не более 24 ч при температуре 2-8 °С, за исключением тех ситуаций, когда разведение исходного раствора осуществлялось в стандартизованных контролируемых асептических условиях. Неиспользованные остатки препарата и использованные материалы следует утилизировать согласно действующим в РФ требованиям. <i>Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами</i> При приеме препарата Халавен® могут наблюдаться такие побочные эффекты как усталость или головокружение, которые могут оказывать слабое или умеренное воздействие на возможность управлять автомобилем или работать с механизмами. Пациентов следует информировать о том, что при появлении чувства усталости или головокружения им нельзя управлять автомобилем или работать с механизмами.	Разведенный раствор препарата Халавен® (в концентрациях от 0,02 мг/мл до 0,2 мг/мл в 0,9 % растворе натрия хлорида для инъекций) может храниться не более 24 ч при температуре 2-8 °С, за исключением тех ситуаций, когда разведение исходного раствора осуществлялось в стандартизованных контролируемых асептических условиях. Неиспользованные остатки препарата и использованные материалы следует утилизировать согласно действующим в РФ требованиям. <i>Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами</i> При приеме препарата Халавен® могут наблюдаться такие побочные эффекты как усталость или головокружение, которые могут оказывать слабое или умеренное воздействие на возможность управлять автомобилем или работать с механизмами. Пациентов следует информировать о том, что при появлении чувства усталости или головокружения им нельзя управлять автомобилем или работать с механизмами.

Менеджер по регистрации
и фармаконадзору
ООО «Эйсай»



Крамарь А.О.
(ФИО)