

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Халавен[®]
торговое наименование лекарственного препарата

раствор для внутривенного введения, 0,5 мг/мл
лекарственная форма, дозировка

Эйсай Мануфэкчуринг Лимитед, Соединенное Королевство,
ОАО «Фармстандарт-УфаВИТА», Россия
наименование производителя, страна

Изменение № 8

Дата внесения Изменения « » 291118 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 побочные эффекты включают утомляемость, алопецию, повышение активности печеночных ферментов, сепсис и мышечно-скелетную боль.	Побочное действие К наиболее часто встречающимся побочным реакциям при терапии препаратом Халавен[®] относят подавление функции костного мозга, выражающееся в нейтропении, лейкопении, анемии и тромбоцитопении с сопутствующими инфекциями. Также сообщалось о новых проявлениях или ухудшении ранее имевшейся периферической нейропатии. Гастроинтестинальная токсичность, проявляющаяся в виде анорексии, тошноты, рвоты, диареи, запоров и стоматита также относится к побочным эффектам при терапии препаратом Халавен[®]. Прочие побочные эффекты включают утомляемость, алопецию, повышение активности печеночных ферментов, сепсис и мышечно-скелетную боль.

Старая редакция					Новая редакция				
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.					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 или частота не известна	Системы органов	Очень часто	Часто	Нечасто	Редко или частота не известна
Инфекционные и паразитарные заболевания		Инфекция мочевыводящих путей (8,5%) (G3/4 0,7%) Пневмония (1,6%) (G3/4	Сепсис (0,5%) (G3/4 0,5%) ^a Нейтропенический сепсис (0,2%) (G3/4 0,2%)		Инфекционные и паразитарные заболевания		Инфекция мочевыводящих путей (8,5%) (G3/4 0,7%) Пневмония (1,6%) (G3/4	Сепсис (0,5%) (G3/4 0,5%) ^a Нейтропенический сепсис (0,2%) (G3/4 0,2%)	

Старая редакция					Новая редакция				
		1,0%) Кандидоз полости рта Герпес слизистой оболочки полости рта Инфекция верхних дыхатель ных путей Назофари нгит Ринит Опоясыва ющий лишай	Септиче ский шок (0,2%) (G3/4 0,2%) ^a				1,0%) Кандидоз полости рта Герпес слизистой оболочки полости рта Инфекция верхних дыхатель ных путей Назофари нгит Ринит Опоясыва ющий лишай	Септиче ский 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 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 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 кемия Гипофосф атемия			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 кемия Гипофосф атемия Гипокаль циемия		
Нарушен ия		Бессонни ца			Нарушен ия		Бессонни ца		

Старая редакция					Новая редакция				
психики		Депрессия			психики		Депрессия		
Нарушения со стороны нервной системы	Периферическая нейропатия ^c (35,9%) (G3/4 7,3%) Головная боль (17,5%) (G3/4 0,7%)	Дисгевзия Головокружение (9,0%) (G3/4 0,4%) ^d Гипестезия Летаргия Нейротоксичность			Нарушения со стороны нервной системы	Периферическая нейропатия ^c (35,9%) (G3/4 7,3%) Головная боль (17,5%) (G3/4 0,7%)	Дисгевзия Головокружение (9,0%) (G3/4 0,4%) ^d Гипестезия Летаргия Нейротоксичность		
Нарушения со стороны органа зрения		Повышение слезоотделения (5,8%) (G3/4 0,1%) ^d Конъюнктивит			Нарушения со стороны органа зрения		Повышение слезоотделения (5,8%) (G3/4 0,1%) ^d Конъюнктивит		
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения		Вертиго Звон в ушах			Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения		Вертиго Звон в ушах		
Нарушения со стороны сердца		Тахикардия			Нарушения со стороны сердца		Тахикардия		
Нарушения со стороны сосудов		«Приливы» Тромбоэмболия легочной артерии (1,3%) (G3/4 1,1%) ^a	Тромбоз глубоких вен		Нарушения со стороны сосудов		«Приливы» Тромбоэмболия легочной артерии (1,3%) (G3/4 1,1%) ^a	Тромбоз глубоких вен	
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Диспноэ (15,2%) (G3/4 3,5%) ^a Кашель (15,0%) (G3/4 0,5%) ^d	Орофарингеальная боль Носовое кровотечение Ринорея	Интерстициальные заболевания легких (0,2%) (G3/4 0,1%)		Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Диспноэ (15,2%) (G3/4 3,5%) ^a Кашель (15,0%) (G3/4 0,5%) ^d	Орофарингеальная боль Носовое кровотечение Ринорея	Интерстициальные заболевания легких (0,2%) (G3/4 0,1%)	
Нарушения со стороны желудочно-	Тошнота (35,7%) (G3/4 1,1%) ^d	Боль в животе Стоматит (11,1%)	Изъязвление слизистой оболочки		Нарушения со стороны желудочно-	Тошнота (35,7%) (G3/4 1,1%) ^d	Боль в животе Стоматит (11,1%)	Изъязвление слизистой оболочки	

Старая редакция					Новая редакция				
о-кишечно-го тракта	Запор (22,3%) (G3/4 0,7%) ^d Диарея (18,7%) (G3/4 0,8%) Рвота (18,1%) (G3/4 1,0%)	(G3/4 1,0%) ^d Сухость ротовой полости Диспепсия (6,5%) (G3/4 0,3%) ^d Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь Вздутие живота	ротовой полости Панкреатит		о-кишечно-го тракта	Запор (22,3%) (G3/4 0,7%) ^d Диарея (18,7%) (G3/4 0,8%) Рвота (18,1%) (G3/4 1,0%)	(G3/4 1,0%) ^d Сухость ротовой полости Диспепсия (6,5%) (G3/4 0,3%) ^d Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь Вздутие живота	ротовой полости Панкреатит	
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей		Повышение активности и аспартатаминотрансферазы (АСТ) (7,7%) (G3/4 1,4%) ^d Повышение активности и аланинаминотрансферазы (АЛТ) (7,6%) (G3/4 1,9%) ^d Повышение активности и гаммаглутамилтрансферазы (1,7%) (G3/4 0,9%) ^d Гипербилирубинемия (1,4%) (G3/4 0,4%)	Гепатотоксичность (0,8%) (G3/4 0,6%)		Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей		Повышение активности и аспартатаминотрансферазы (АСТ) (7,7%) (G3/4 1,4%) ^d Повышение активности и аланинаминотрансферазы (АЛТ) (7,6%) (G3/4 1,9%) ^d Повышение активности и гаммаглутамилтрансферазы (1,7%) (G3/4 0,9%) ^d Гипербилирубинемия (1,4%) (G3/4 0,4%)	Гепатотоксичность (0,8%) (G3/4 0,6%)	
Нарушения со стороны кожи и подкожных	Алоpecia	Сыпь (4,9%) (G3/4 0,1%) Зуд (3,9%)	Ангионевротический отек	** Синдром Стивенса-Джонсона / токсическ	Нарушения со стороны кожи и подкожных	Алоpecia	Сыпь (4,9%) (G3/4 0,1%) Зуд (3,9%)	Ангионевротический отек	** Синдром Стивенса-Джонсона / токсическ

Старая редакция					Новая редакция				
тканей		(G3/4 0,1%) ^d Поражени е ногтей Ночная потливост ь Сухость кожи Эритема Гипергид роз Ладонно- подошвен ная эритродиз естезия (1,0%) (G3/4 0,1%) ^d		ий эпидерма льный некролиз ^b	тканей		(G3/4 0,1%) ^d Поражени е ногтей Ночная потливост ь Сухость кожи Эритема Гипергид роз Ладонно- подошвен ная эритродиз естезия (1,0%) (G3/4 0,1%) ^d		ий эпидерма льный некролиз ^b
Нарушен ия со стороны скелетно- мышечн ой и соединит ельной ткани	Артралги я и миалгия (20,4%) (G3/4 1,0%) Боль в спине (12,8%) (G3/4 1,5%) Боль в конечност ях (10,0%) (G3/4 0,7%) ^d	Боль в костях (6,7%) (G3/4 1,2%) Мышечн ый спазм (5,3%) (G3/4 0,1%) ^d Мышечно - скелетная боль и боль в груди Мышечна я слабость			Нарушен ия со стороны скелетно- мышечн ой и соединит ельной ткани	Артралги я и миалгия (20,4%) (G3/4 1,0%) Боль в спине (12,8%) (G3/4 1,5%) Боль в конечност ях (10,0%) (G3/4 0,7%) ^d	Боль в костях (6,7%) (G3/4 1,2%) Мышечн ый спазм (5,3%) (G3/4 0,1%) ^d Мышечно - скелетная боль и боль в груди Мышечна я слабость		
Нарушен ия со стороны почек и мочевыв одящих путей		Дизурия	Гематури я Протеину рия Почечная недостато чность		Нарушен ия со стороны почек и мочевыв одящих путей		Дизурия	Гематури я Протеину рия Почечная недостато чность	
Общие расстрой ства и нарушен ия в месте введения	Утомляем ость / астения (53,2%) (G3/4 7,7%) Лихорадк а (21,8%) (G3/4 0,7%)	Воспален ие слизисты х оболочек (6,4%) (G3/4 0,9%) ^d Перифери ческий отек Боль Озноб Боль в			Общие расстрой ства и нарушен ия в месте введения	Утомляем ость / астения (53,2%) (G3/4 7,7%) Лихорадк а (21,8%) (G3/4 0,7%)	Воспален ие слизисты х оболочек (6,4%) (G3/4 0,9%) ^d Перифери ческий отек Боль Озноб Боль в		

Старая редакция					Новая редакция				
		груди Гриппопо добный синдром					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 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> Нейтропения Наблюдавшаяся нейтропения была обратимой и некумулятивной. Среднее время до ожидаемого минимума числа нейтрофилов (надир) составляло 13 дней, а среднее время до восстановления после тяжелой нейтропии (АЧН < 0,5 x 10 ⁹ /л) составило 8 дней. В исследовании EMBRACE снижение числа нейтрофилов до значений < 0,5 x 10 ⁹ /л, длящееся более 7 дней, встречалось в 13 % случаев. При саркомах мягких тканей сообщения о					^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> Нейтропения Наблюдавшаяся нейтропения была обратимой и некумулятивной. Среднее время до ожидаемого минимума числа нейтрофилов (надир) составляло 13 дней, а среднее время до восстановления после тяжелой нейтропии (АЧН < 0,5 x 10 ⁹ /л) составило 8 дней. В исследовании EMBRACE снижение числа нейтрофилов до значений < 0,5 x 10 ⁹ /л, длящееся более 7 дней, встречалось в 13 % случаев. При саркомах мягких тканей сообщения о				

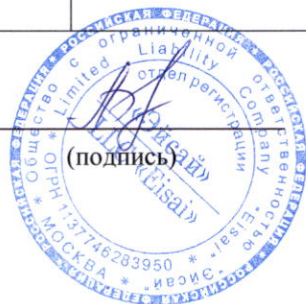
Старая редакция	Новая редакция
нейтропении, возникшей в ходе лечения встречались реже (37,4 % случаев), чем при раке молочной железы (57,9 % случаев). Всего нейтропения вместе с патологически измененными нейтрофилами встречалась с частотой 76 % и 84,3 % соответственно. Медиана длительности терапии составила 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. В двух клинических исследованиях Фазы 3 (Исследование 305 и 301) Г-КСФ получали 18 % и 13 % пациентов соответственно. В исследовании фазы 3 у пациентов с саркомами мягких тканей Г-КСФ получали 26 % пациентов.	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. В двух клинических исследованиях Фазы 3 (Исследование 305 и 301) Г-КСФ получали 18 % и 13 % пациентов соответственно. В исследовании фазы 3 у пациентов с саркомами мягких тканей Г-КСФ получали 26 % пациентов.

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 ухудшения уже имеющихся ее симптомов, в отличие от пациентов, не имевших периферической нейропатии до начала	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 ухудшения уже имеющихся ее симптомов, в отличие от пациентов, не имевших периферической нейропатии до начала

Старая редакция	Новая редакция
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. <u>Дополнительная информация по безопасности в особых группах пациентов</u> <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 дозы у пожилых пациентов нет. <i>Пациенты с печеночной недостаточностью</i>	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. <u>Дополнительная информация по безопасности в особых группах пациентов</u> <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 дозы у пожилых пациентов нет. <i>Пациенты с печеночной недостаточностью</i>

Старая редакция	Новая редакция
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.	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.

Специалист по регистрации
ООО «Эйсай»



(подпись)

Буданова А.Г.
(ФИО)