

НД РБ
8597 - 2017



Эксиджад – текст инструкции (одновременно листка-вкладыша)

ВУ

**ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению препарата**

**ЭКСИДЖАД
(EXJADE®)**

Международное непатентованное название

Deferasirox/ Деферасирукс

Состав:

действующее вещество: deferasirox;

1 таблетка содержит 250 мг или 500 мг деферасирукса;

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, кросповидон, целлюлоза микрокристаллическая, повидон (К30), натрия лаурилсульфат, кремния диоксид коллоидный безводный, магния стеарат.

Лекарственная форма

Таблетки диспергируемые.

Фармакотерапевтическая группа

Средства, образующие хелатные соединения с железом.

Код АТС V03AC03.

Клинические характеристики

Показания

Эксиджад показан для лечения хронического перенасыщения железом вследствие многократных трансфузий крови (≥ 7 мл/кг/месяц эритроцитарной массы) у пациентов с бета-талассемией в возрасте 6 лет и старше.

Эксиджад также показан для лечения хронического перенасыщения железом вследствие гемотрансфузий, когда терапия дефероксамином противопоказана или неадекватна у следующих групп пациентов:

- у пациентов с бета-талассемией с перенасыщением железом вследствие частых переливаний крови (≥ 7 мл/кг/месяц эритроцитарной массы) в возрасте от 2 до 5 лет;
- у пациентов с бета-талассемией с перенасыщением железом вследствие нечастых переливаний крови (< 7 мл/кг/месяц эритроцитарной массы) в возрасте 2 года и старше;
- у пациентов с другими анемиями в возрасте 2 года и старше.

Эксиджад также показан для лечения хронического перенасыщения железом в случаях, когда требуется комплексобразующая терапия, а терапия дефероксамином противопоказана или недостаточна, у пациентов с трансфузионно-независимым талассемическим синдромом в возрасте 10 лет и старше.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к действующему веществу или к любому вспомогательному веществу.
- Пациенты с расчетным клиренсом креатинина < 60 мл/мин.
- Пациенты с высоким риском миелодиспластического синдрома (МДС) и пациенты с другими гематологическими и негематологическими злокачественными

заболеваниями, которые не получают эффект от хелирования в связи с быстрым прогрессированием болезни.

- Совместное применение с другими хелаторами железа, поскольку безопасность такой комбинации не установлена.

Способ применения и дозы

Лечение препаратом Эксиджад должны проводить врачи, имеющие опыт терапии хронической перегрузки железом.

Перенасыщение железом вследствие трансфузий крови

Дозирование

Рекомендуется начинать лечение после трансфузии около 20 единиц (≈ 100 мл/кг) эритроцитарной массы или при наличии данных клинического контроля, свидетельствующих о наличии хронической перегрузки железом (например, при концентрации ферритина в сыворотке крови >1000 мкг/л). Дозы (в мг/кг) должны быть рассчитаны и округлены до ближайшей дозы целой таблетки.

Целями железохелатной терапии является выведение железа, введенного при трансфузии и, при необходимости, снижение существующей концентрации железа.

Начальная доза

Рекомендованная начальная доза препарата Эксиджад составляет 20 мг/кг массы тела.

Для пациентов, нуждающихся в снижении повышенного уровня железа в организме и получающих больше 14 мл/кг/месяц эритроцитарной массы (примерно >4 единиц/месяц для взрослого пациента), начальная суточная доза может составлять 30 мг/кг. Для пациентов, не требующих снижения повышенных уровней железа в организме и получающих меньше 7 мл/кг/месяц эритроцитарной массы (примерно <2 единиц/месяц для взрослого пациента), начальная суточная доза может составлять 10 мг/кг. Необходимо контролировать реакцию пациента и рассматривать возможность повышения дозы, если не достигнут достаточный эффект.

Пациентам с хорошим клиническим ответом на лечение дефероксамином можно назначать начальную дозу Эксиджада, составляющую половину дозы дефероксамина (например, пациент, получающий дефероксамин в дозе 40 мг/кг/сут в течение 5 дней, может быть переведен на начальную суточную дозу Эксиджада 20 мг/кг/сут).

Если суточная доза составляет менее 20 мг/кг массы тела, необходимо контролировать клинический ответ пациента и рассмотреть возможность повышения дозы, если не получено достаточного эффекта.

Поддерживающая доза

Рекомендуется ежемесячно контролировать уровень ферритина в сыворотке крови и, при необходимости, корректировать дозу препарата Эксиджад каждые 3-6 месяцев на основе изменений уровня ферритина в сыворотке крови. Коррекция дозы должна осуществляться поэтапно, по 5-10 мг/кг, и отвечать индивидуальной реакции пациента и терапевтическим целям (поддержание или снижение железа). Для пациентов, у которых применение данного препарата в дозе 30 мг/кг не обеспечивает необходимого контроля (например, уровни ферритина в сыворотке крови постоянно превышают 2500 мкг/л, и не проявляют тенденции к снижению с течением времени), может быть рассмотрена доза до 40 мг/кг. Не рекомендуется назначать препарат в дозе выше 40 мг/кг, поскольку такой опыт применения ограничен.

У пациентов, получавших дозы более 30 мг/кг, следует рассматривать пошаговое снижение дозы по 5-10 мг/кг после достижения контроля (например, уровни сывороточного ферритина постоянно ниже 2500 мкг/л и имеют тенденцию к снижению с течением времени). Пациентам, у которых уровень ферритина в сыворотке крови достиг желаемого показателя (обычно между 500 и 1000 мкг/л), снижать дозу необходимо постепенно – по 5-10 мг/кг, чтобы поддержать значение сывороточных уровней

ферритина в рамках желаемого диапазона и минимизировать риск избыточного комплексообразования (см. раздел «Меры предосторожности»). Если уровень ферритина в сыворотке крови последовательно снижается до значения менее 500 мкг/л, лечение следует прекратить.

Риск токсичности Эксиджад увеличивается при приеме препарата в высоких дозах, а также у пациентов с небольшим перенасыщением железом и у пациентов с незначительно повышенным уровнем ферритина.

Нетрансфузионно-зависимый талассемический синдром

Дозирование

Стоит начинать хелирование только в случае, когда перенасыщение железом очевидно (концентрация железа в печени (LIC) ≥ 5 мг Fe/г сухого веса или уровень ферритина в сыворотке крови >800 мкг/л). LIC является предпочтительным методом определения перенасыщения железом, его следует использовать всегда, когда он доступен. Следует проявлять осторожность при комплексообразующей терапии у всех пациентов для минимизации риска избыточного комплексообразования.

Начальная доза

Рекомендованная начальная доза препарата Эксиджад составляет 10 мг/кг массы тела.

Поддерживающая доза

Рекомендуется ежемесячно контролировать уровень ферритина в сыворотке крови, чтобы оценить реакцию пациента на проводимую терапию и минимизировать риск избыточного комплексообразования (см. раздел «Меры предосторожности»). Каждые 3-6 месяцев лечения следует повышать дозу по 5-10 мг/кг, если LIC ≥ 7 мг Fe/г сухого веса или уровень ферритина в сыворотке крови >2000 мкг/л, нет тенденции к ухудшению, и пациент хорошо переносит препарат. Не рекомендуется назначать препарат в дозе выше 20 мг/кг из-за ограниченного опыта применения препарата в таких дозах у пациентов с нетрансфузионно-зависимым талассемическим синдромом.

Пациенты, у которых не был определен LIC, и концентрация ферритина в сыворотке ≤ 2000 мкг/л, доза не должна превышать 10 мг/кг.

Пациентам, у которых доза превышает 10 мг/кг, рекомендуется уменьшить ее до 10 мг/кг или менее при LIC <7 мг Fe/г сухого веса или уровне ферритина в сыворотке крови ≤ 2000 мкг/л.

При достижении удовлетворительных показателей уровня железа (LIC <3 мг Fe/г сухого веса или уровень ферритина в сыворотке крови <300 мкг/л), лечение следует прекратить. Нет данных о повторном лечении пациентов, в организме которых произошло повторное накопление железа после достижения удовлетворительных показателей уровня железа, и вследствие этого не рекомендован повторный курс лечения.

Применение у особых групп пациентов

Пациенты пожилого возраста (65 лет и старше)

Рекомендации относительно дозирования у пожилых пациентов такие же, как описано выше. В ходе клинических исследований у пациентов пожилого возраста была более высокая частота нежелательных реакций, чем у молодых пациентов, поэтому следует тщательно следить за побочными эффектами, которые могут потребовать коррекции дозы.

Дети

Рекомендации по дозированию у детей в возрасте от 2 до 17 лет такие же, как для взрослых пациентов. При расчете дозы следует учитывать изменение массы тела детей со временем.

У детей в возрасте от 2 до 5 лет с посттрансфузионным перенасыщением железом экспозиция ниже, чем у взрослых. Поэтому в этой возрастной группе может потребоваться назначение более высоких доз, чем у взрослых. Тем не менее, начальная доза должна быть как у взрослых, после чего проводится индивидуальное титрование доз.

В педиатрической практике дозы не должны превышать 10 мг/кг для пациентов с нетрансфузионно-зависимым талассемическим синдромом. У этих пациентов важен регулярный мониторинг ЛС и ежемесячный мониторинг сывороточного ферритина для оценки реакции пациента на проводимую терапию и во избежание избыточного комплексообразования: помимо ежемесячного контроля сывороточного ферритина, каждые три месяца следует контролировать ЛС, когда сывороточный ферритин ≤ 800 мкг/л.

Безопасность и эффективность применения Эксиджада у детей от рождения до 23 месяцев не установлены. Данные по применению в этой возрастной группе отсутствуют.

Пациенты с нарушением функции почек

Применение Эксиджада у пациентов с почечной недостаточностью не изучено, и поэтому противопоказано пациентам с расчетным клиренсом креатинина <60 мл/мин.

Пациенты с нарушением функции печени

При печеночной недостаточности средней степени тяжести начальная доза должна быть уменьшена приблизительно на 50%. Эксиджад не следует применять пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью. Функцию печени у всех пациентов необходимо контролировать перед лечением, каждые 2 недели в течение первого месяца, а далее каждый месяц.

Способ применения

Эксиджад следует принимать один раз в сутки натощак за 30 минут до еды, желательно в одно и то же время. Таблетки диспергируют, размешивая в стакане воды, апельсинового или яблочного сока (100-200 мл) до получения однородной суспензии. После проглатывания суспензии любой остаток нужно смыть небольшим объемом воды или сока и тоже выпить. Таблетки не следует жевать или глотать целиком. Диспергирование в газированных напитках или молоке не рекомендуется из-за обильного пенообразования и медленного растворения, соответственно.

Если очередная доза Эксиджада пропущена, пациенту следует принять ее сразу, как только он вспомнит в это день. Следующую дозу необходимо принять по расписанию. Не следует принимать двойную дозу на следующий день, чтобы компенсировать пропущенный прием.

Побочное действие

Эксиджад может привести к почечной недостаточности, печеночной недостаточности, желудочно-кишечному кровотечению. Терапия Эксиджадом требует тщательного мониторинга состояния пациента (см. «Меры предосторожности»).

При лечении Эксиджадом у взрослых и детей чаще всего сообщалось о побочных реакциях со стороны ЖКТ (26% пациентов) – в основном, тошнота, рвота, диарея или боли в животе и сыпь на коже (7% пациентов). О диарее сообщалось чаще у детей в возрасте от 2 до 5 лет и у пожилых пациентов. Эти реакции являются дозозависимыми, в целом слабо или умеренно выраженными; в большинстве случаев они исчезают даже при продолжении применения препарата.

Незначительное прогрессирующее повышение концентрации креатинина в сыворотке крови, часто в пределах нормы, наблюдалось почти у 36% пациентов. Этот нежелательный эффект зависит от дозы препарата, часто исчезает спонтанно, и иногда его выраженность может уменьшаться при снижении дозы препарата (см. «Меры предосторожности»).

В клинических испытаниях в 2% случаев наблюдалось повышение активности печеночных трансаминаз. Иногда (0,3%) наблюдалось повышение уровня печеночных трансаминаз более чем в 10 раз от верхней границы нормы, что свидетельствует о развитии гепатита. В ходе постмаркетинговых исследований сообщалось о случаях

развития печеночной недостаточности у пациентов, иногда со смертельным исходом, особенно у пациентов с уже имеющимся циррозом печени. Как и при применении других хелаторов железа, нечасто наблюдалось снижение слуха в высокочастотном диапазоне и помутнение хрусталика (начальная катаракта).

В клинических исследованиях у пациентов с нетрансфузионно-зависимым талассемическим синдромом и перенасыщением железом, диарея (9,1%), сыпь (9,1%) и тошнота (7,3%) были самыми распространенными побочными явлениями у пациентов, получающих Эксиджад в дозе 10 мг/кг/день. Были получены сообщения о повышении печеночных трансаминаз более чем в два раза выше нормы и в 5 раз от верхней границы нормы у 1,8% пациентов, получающих Эксиджад в дозе 10 мг/кг/день.

Категория частоты нежелательных реакций определяется следующим образом: *очень часто* ($\geq 1/10$); *часто* ($\geq 1/100$, $<1/10$); *нечасто* ($\geq 1/1000$, $<1/100$); *редко* ($\geq 1/10000$, $<1/1000$); *очень редко* ($<1/10000$); *частота не известна* (невозможно установить из имеющихся данных). В рамках каждой группы по частоте побочные реакции представлены в порядке уменьшения серьезности.

Со стороны крови и лимфатической системы: Имеются постмаркетинговые сообщения (как спонтанные, так и из клинических исследований) о цитопениях – включая нейтропению, тромбоцитопению и панцитопению, а также об усугублении тяжести анемии – у пациентов, получающих лечение Эксиджадом. У большинства из этих пациентов уже имелись гематологические нарушения, которые часто возникают при недостаточности костного мозга (см. «Меры предосторожности»). Связь этих эпизодов с применением Эксиджада является неопределенной.

Со стороны иммунной системы: частота не известна – реакции гиперчувствительности (включая анафилактическую реакцию и ангионевротический отек)¹.

Со стороны психики: нечасто – беспокойство, нарушение сна.

Со стороны нервной системы: часто – головная боль, нечасто – головокружение.

Со стороны органа зрения: нечасто – катаракта, макулопатия, редко – оптический неврит.

Со стороны органа слуха и вестибулярного аппарата: нечасто – глухота.

Со стороны органов дыхания, грудной клетки и средостения: нечасто – боль в гортани.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: часто – диарея, запор, рвота, тошнота, боль в животе, вздутие живота, диспепсия; нечасто – желудочно-кишечное кровотечение, язва желудка (включая множественные язвы), язва двенадцатиперстной кишки, гастрит, острый панкреатит; редко – воспаление пищевода; частота не известна – желудочно-кишечная перфорация¹. Случаи серьезного острого панкреатита наблюдались как на фоне документированной патологии желчевыводящих путей, так и без нее.

Со стороны печени: часто – повышение уровня трансаминаз; нечасто – гепатит, желчнокаменная болезнь; частота не известна – печеночная недостаточность¹.

Со стороны кожи и подкожной клетчатки: часто – сыпь, зуд; нечасто – нарушение пигментации; редко – мультиформная эритема, лекарственная сыпь с эозинофилией и системными проявлениями (DRESS-синдром); частота не известна – синдром Стивенса-Джонсона¹, гиперчувствительный васкулит¹, крапивница¹, алопеция¹, токсический эпидермальный некролиз.

Со стороны почек и мочевыводящих путей: очень часто – повышение уровня креатинина в крови; часто – протеинурия; нечасто – почечная тубулопатия (синдром Фанкони), гликозурия; частота не известна – некроз почечных канальцев¹, острая почечная недостаточность (в основном, повышение креатинина в сыворотке в 2 раза от верхней границы нормы, обычно обратимо после прекращения лечения)¹, тубулоинтерстициальный нефрит¹, нефролитиаз.

Общие нарушения и нарушения, связанные со способом введения препарата: нечасто – повышение температуры тела, отек, усталость.

¹ Нежелательные реакции, зарегистрированные во время постмаркетинговых исследований из спонтанных сообщений, для которых не всегда можно надежно установить частоту или причинную связь с экспозицией лекарственного средства.

В постмаркетинговый период регистрировались случаи метаболического ацидоза. Большинство этих пациентов имели почечную недостаточность, почечную тубулопатию (синдром Фанкони), понос или другие состояния, при которых кислотно-щелочной дисбаланс является известным осложнением. Потенциально может возникнуть тяжелый острый панкреатит как осложнение желчнокаменной болезни (и связанных с ней заболеваний желчных протоков). Как и при применении другой хелаторной терапии, при лечении Эксиджадом нечасто наблюдалось снижение слуха в высокочастотном диапазоне и помутнения хрусталика (начальная катаракта).

Дети

Ренальная тубулопатия в основном зарегистрирована у детей и подростков с бетаталассемией и уровнем ферритина в сыворотке крови <1500 мкг/л, которые принимали Эксиджад.

В пятилетнем обсервационном исследовании, в котором 267 детей в возрасте от 2 до <6 лет (при включении в исследование) с трансфузионным гемосидерозом получали деферасирокс, не было получено никаких неожиданных сведений по безопасности относительно неблагоприятных событий или отклонений лабораторных показателей. Повышение сывороточного креатинина на >33% и выше от верхней границы нормы (ВГН) в двух или более последовательных определениях наблюдалось у 3,1% детей, и повышение аланинаминотрансферазы (АЛТ) более чем в 5 раз по сравнению с ВГН наблюдалось у 4,3% детей. Наиболее часто наблюдаемыми неблагоприятными явлениями, сообщаемыми как подозреваемые в отношении исследуемого лекарства, были: повышение АЛТ (21,1%), повышение аспартатаминотрансферазы (АСТ, 11,9%), рвота (5,4%), сыпь (5,0%), повышение креатинина крови (3,8%), боль в животе (3,1%) и диарея (1,9%). В целом в этой педиатрической популяции не выявлено влияния на рост и развитие.

В случае возникновения вышеуказанных побочных реакций, а также побочных реакций, не упомянутых в данной инструкции, пациенту следует обратиться к лечащему врачу.

Передозировка

Разовые дозы 40 мг/кг у здоровых пациентов хорошо переносились.

Ранними признаками острой передозировки являются пищеварительные эффекты такие, как боль в животе, диарея, тошнота и рвота. Сообщалось о расстройствах функции печени и почек, включая случаи повышения уровня печеночных ферментов и креатинина, которые приходили в норму после прекращения лечения. Ошибочно принятая доза 90 мг/кг вызвала синдром Фанкони, который исчез после лечения.

Специфического антидота для деферасирокса нет. Стандартные процедуры по управлению передозировкой (включая например, провоцирование рвоты или промывание желудка) могут показаны также, как и симптоматическое лечение по усмотрению врача.

Беременность, женщины и мужчины репродуктивного возраста, грудное вскармливание

Беременность

Резюме рисков

Клинические данные относительно влияния деферасирокса на течение беременности отсутствуют. В исследованиях на животных обнаружено небольшое токсическое воздействие на репродуктивную функцию при введении самкам токсических доз. Потенциальный риск для человека неизвестен.

В качестве меры предосторожности не рекомендуется применять Эксиджад в период беременности, если только для этого нет жизненно важных показаний.

Данные исследований на животных

Потенциал токсичности на репродуктивную функцию оценивался на крысах и кроликах. Эти исследования показали, что деферасирокс не был тератогенным, но вызывал увеличение частоты изменений скелета и случаев мертворождения у крыс в высоких дозах, которые были сильно токсичны для матери, не перегруженной железом.

Других эффектов на фертильность и репродуктивную функцию деферасирокс не вызывал.

Грудное вскармливание

Неизвестно, выделяется ли деферасирокс в грудное молоко человека.

В исследованиях на животных было выявлено, что деферасирокс быстро и экстенсивно проникает в молоко кормящей самки. При применении деферасирока в нетоксических для кормящих самок дозах влияния на потомство обнаружено не было. Кормление грудью во время лечения Эксиджадом не рекомендовано.

Женщины и мужчины репродуктивного возраста

Необходима осторожность при сочетанном применении с гормональными контрацептивами, которые метаболизируются с помощью CYP3A4, из-за возможного снижения эффективности контрацептивов (см. «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Исследования на животных показали, что деферасирокс не оказывал тератогенного воздействия на крыс и кроликов, но вызвал увеличение частоты нарушений скелета и мертворождения потомства у крыс при применении в высоких дозах, высокотоксичных для не перегруженных железом самок. Деферасирокс не вызывал других эффектов в отношении фертильности или репродукции. Потенциальный риск для человека неизвестен.

Бесплодие

В исследованиях на крысах Эксиджад не влиял на фертильность и репродукцию даже в токсических для материнских особей дозах.

Меры предосторожности

При принятии решения о назначении терапии хелаторами железа в каждом отдельном случае необходимо учитывать отношение риска и пользы (см. «Способ применения и дозы»).

Такие явления как почечная недостаточность, потенциально летальные желудочно-кишечные кровотечения и летальные случаи возникали чаще среди пациентов с миелодиспластическим синдромом (МДС) и у пожилых пациентов, по сравнению с молодыми. Сложно определить причинную связь с применением Эксиджада, поскольку эти явления чаще наблюдаются в указанных категориях пациентов, чем среди лиц молодого возраста. Перед началом терапии хелаторами железа у пациентов из названных категорий следует тщательно оценивать соотношение риска и пользы. Согласно руководствам по МДС, терапию хелаторами железа рекомендуется осуществлять только у пациентов, у которых существует необходимость регулярных трансфузий, у которых имеется относительно низкий риск МДС и ожидаемая продолжительность жизни которых составляет более одного года.

У пациентов с ожидаемой короткой продолжительностью жизни (например, миелодиспластические синдромы с высоким риском), особенно, когда сопутствующие заболевания могут увеличить риск неблагоприятных явлений, польза Эксиджада может быть ограничена и уступать рискам. Как следствие, лечение этих пациентов с помощью Эксиджада не рекомендуется.

У пациентов с врожденными нарушениями глюкуронидации Эксиджад следует применять с осторожностью.

Функция почек

Влияние Эксиджада на функцию почек изучено только у пациентов с базовым уровнем сывороточного креатинина в пределах возрастной нормы.

В ходе клинических испытаний увеличение уровня сывороточного креатинина более чем на 33% не менее 2 раз подряд, иногда выше верхнего предела нормы, наблюдалось примерно у 36% пациентов. Такие случаи были дозозависимыми. Примерно у 2/3 пациентов с увеличением сывороточного креатинина наблюдался его возврат ниже уровня 33% без коррекции дозы. У остальной трети увеличение уровня сывороточного креатинина не всегда давало реакцию на уменьшение дозы препарата или перерыв в его приеме. Случаи острой почечной недостаточности были зарегистрированы при дальнейшем постмаркетинговом применении Эксиджада. Хотя причинно-следственная связь с приемом Эксиджада не была установлена, в редких случаях ухудшение функции почек приводило к острой почечной недостаточности, потребовавшей проведения диализа, либо завершившейся летальным исходом.

Не установлены причины повышения уровня сывороточного креатинина. Поэтому особое внимание следует уделять мониторингу сывороточного креатинина у пациентов, одновременно получающих лекарственные препараты, угнетающие функции почек, и получающих высокие дозы Эксиджада и/или нечастые гемотрансфузии (<7 мл/кг/месяц эритроцитарной массы или <2 доз в месяц для взрослых). Хотя в клинических испытаниях отмечалось отсутствие роста побочных реакций со стороны почек после увеличения дозы до уровней, превышающих 30 мг/кг, нельзя исключить повышенный риск неблагоприятных реакций со стороны почек при приеме Эксиджада в дозах более 30 мг/кг.

Рекомендуется дважды определить уровень сывороточного креатинина до начала терапии. Необходимо еженедельно в первый месяц после начала либо изменения терапии Эксиджадом и далее ежемесячно контролировать сывороточный креатинин, клиренс креатинина (расчет по формуле Кокрофта-Голта или по формуле из исследования MDRD – для взрослых и по формуле Шварца – для детей) и/или уровень цистатина С в плазме. Риску осложнений могут быть больше подвержены пациенты с наличием патологии почек и пациенты, получающие лекарственные препараты, которые угнетают функцию почек. Следует обеспечивать адекватную гидратацию в случае развития у пациентов диареи или рвоты.

В постмаркетинговый период регистрировались случаи метаболического ацидоза. Большинство из этих пациентов имели почечную недостаточность, почечную тубулопатию (синдром Фанкони), диарею или состояния, при которых нарушения кислотно-щелочного равновесия могут возникнуть как осложнения. У этих пациентов следует проводить мониторинг кислотно-щелочного равновесия. В случае развития метаболического ацидоза следует рассматривать прерывание лечения Эксиджадом.

Взрослым пациентам можно уменьшить суточную дозу Эксиджада на 10 мг/кг, если на двух последовательных приемах наблюдается повышение уровня креатинина сыворотки крови более чем на 33% выше средних показателей до лечения, а расчетный клиренс креатинина уменьшается ниже нижнего предела нормы (<90 мл/мин), и это нельзя объяснить другими причинами. В педиатрической практике можно уменьшить дозу на 10 мг/кг, если расчетный клиренс креатинина уменьшается ниже нижнего предела нормы (<90 мл/мин) и/или на двух последовательных приемах уровень сывороточного креатинина превышает верхний предел соответствующей возрастной нормы.

После снижения дозы как у взрослых пациентов, так и у детей лечение следует прервать, если наблюдается увеличение уровня сывороточного креатинина более чем на 33% выше средних показателей до лечения или расчетный клиренс креатинина уменьшается ниже нижнего предела нормы. В зависимости от индивидуальных клинических данных возможно возобновление лечения.

Необходимо ежемесячно проводить исследования на протеинурию. При необходимости также можно контролировать дополнительные маркеры нарушений функции почечных канальцев (например, гликозурия у лиц, не страдающих диабетом, низкий уровень сывороточного калия, фосфата, магния или уратов, фосфатурия, аминокислотурия). Следует рассматривать уменьшение дозы препарата или прерывание лечения при выявлении отклонений в уровнях маркеров функции почечных канальцев и/или клинических проявлений. Почечные тубулопатии выявлялись, главным образом, у детей и подростков, получавших лечение Эксиджадом в связи с бета-талассемией.

Если, несмотря на снижение дозы или прерывание лечения, уровень сывороточного креатинина остается значительно повышенным, а также имеются стойкие нарушения других маркеров функции почек (например, протеинурия, синдром Фанкони), следует направить пациента к специалисту-нефрологу, а в дальнейшем рассмотреть необходимость проведения специальных исследований, таких как биопсия почек.

Функция печени

Эксиджад не рекомендуется пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью, так как он не исследовался у таких пациентов. Лечение было начато лишь у пациентов, у которых начальные уровни печеночных трансаминаз были не более чем в 5 раз выше верхней границы нормы. Такие уровни трансаминаз не оказывали влияния на фармакокинетику деферасирокса.

В клинических исследованиях, хотя и не часто (0,3%), наблюдалось повышение уровня трансаминаз в 10 раз выше верхней границы нормы, указывающее на гепатит.

Постмаркетинговые случаи печеночной недостаточности, иногда с летальным исходом, были зарегистрированы у пациентов, принимавших Эксиджад. Большинство сообщений о печеночной недостаточности касались пациентов с выраженными заболеваниями, в том числе с уже существующим циррозом печени.

Рекомендовано проверять уровни трансаминаз, билирубина и щелочной фосфатазы до начала лечения, каждые 2 недели в течение первого месяца и затем раз в месяц. При стойком и прогрессирующем подъеме уровня трансаминаз в сыворотке, который нельзя отнести на счет других причин, прием Эксиджада следует прекратить. После выяснения причин отклонений данных анализов функции печени, или по возвращении их к нормальному уровню, можно рассмотреть возможность возобновления лечения Эксиджадом в низкой дозе с последующим постепенным ее повышением.

Суммарные рекомендации по мониторингу отдельных показателей:

Тест	Частота
Сывороточный креатинин	Дважды до начала терапии. Еженедельно в течение первого месяца терапии и в течение первого месяца после изменения дозы. Далее ежемесячно.
Клиренс креатинина и/или цистатин С плазмы	До начала терапии. Еженедельно в течение первого месяца терапии и в течение первого месяца после изменения дозы. Далее ежемесячно.
Протеинурия	До начала терапии. Далее ежемесячно.
Прочие маркеры функции почечных канальцев (напр., гликозурия у недиабетиков и низкие уровни калия, фосфата, магния или мочевой кислоты в сыворотке крови, фосфатурия, аминокислотурия)	При необходимости.

Трансаминазы, билирубин, щелочная фосфатаза сыворотки крови.	До начала терапии. Каждые 2 недели в течение первого месяца терапии. Далее ежемесячно.
Исследование слуха и зрения	До начала терапии. Далее ежегодно.
Масса тела, рост и половое развитие	До начала терапии. Далее у детей ежегодно.

Необходима осторожность при применении Эксиджада у пациентов пожилого возраста в связи с высокой частотой побочных реакций, в частности, диареи.

Данные о применении препарата у детей с трансфузионно-независимой талассемией очень ограничены. Следовательно, во время терапии Эксиджадом в педиатрической практике необходимо тщательное наблюдение для выявления побочных эффектов и контроля последующего насыщения железом. Кроме того, принимая решение о лечении детей с высокой степенью перенасыщения железом с трансфузионно-независимой талассемией, следует понимать, что последствия длительного лечения таких пациентов в настоящее время неизвестны. В ходе клинических исследований рост и половое развитие детей, получавших Эксиджад в течение 5 лет, не были нарушены. Однако, как общую предосторожность при лечении перенасыщения железом вследствие трансфузии у детей, следует контролировать массу тела, рост и половое развитие детей через равные интервалы (каждые 12 месяцев).

Желудочно-кишечный тракт

Были зарегистрированы язвы и кровотечения из верхнего отдела желудочно-кишечного тракта у пациентов, включая детей и подростков, получавших Эксиджад. У некоторых пациентов наблюдались множественные язвы. Сообщалось о летальных желудочно-кишечных кровотечениях, особенно у пожилых пациентов, которые имели гематологические злокачественные новообразования и/или низкое количество тромбоцитов. Врачи и пациенты должны внимательно следить за жалобами и симптомами желудочно-кишечных язв и кровотечений при терапии Эксиджадом и своевременно начинать дополнительное обследование и лечение, если есть подозрения на серьезные нежелательные явления со стороны желудочно-кишечного тракта. Сообщалось о развитии язв, осложненных желудочно-кишечной перфорацией (включая фатальные исходы).

Следует соблюдать осторожность пациентам, принимающим Эксиджад одновременно с препаратами, имеющими известный язвотропный потенциал (такие, как НПВП, кортикостероиды или пероральные бисфосфонаты), а также пациентам, принимающим антикоагулянты, и пациентам с количеством тромбоцитов ниже $50000/\text{мм}^3$ ($50 \times 10^9/\text{л}$).

Нарушения со стороны кожи

Были зарегистрированы тяжелые нежелательные явления со стороны кожи, включая синдром Стивена-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз и лекарственная сыпь с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром). Пациенты должны быть проинформированы о признаках и симптомах тяжелых кожных реакций, и должны находиться под тщательным наблюдением. При подозрении на тяжелые кожные реакции, лечение Эксиджадом следует немедленно прекратить и впоследствии не возобновлять. Сообщалось о редких случаях мультиформной эритемы при лечении препаратом Эксиджад.

При лечении Эксиджадом могут появиться высыпания на коже. В случае сыпи легкой и умеренной степени выраженности допускается продолжение приема Эксиджада без коррекции дозы, поскольку сыпь часто разрешается самопроизвольно. При более выраженной сыпи, когда возникает необходимость прерывания терапии, после разрешения сыпи прием Эксиджада может быть возобновлен в меньшей дозе с последующим постепенным увеличением дозы.

Реакции повышенной чувствительности

Случаи серьезных реакций гиперчувствительности (например, анафилаксия и ангионевротический отек) были зарегистрированы у пациентов, получавших Эксиджад, с началом реакции, протекающей в большинстве случаев в течение первого месяца лечения. При возникновении таких реакций Эксиджад следует отменить и назначить соответствующее медикаментозное лечение. Не следует повторно назначать Эксиджад пациентам с реакцией гиперчувствительности на препараты деферасирокса в анамнезе из-за риска развития анафилактического шока.

Органы зрения и слуха

Были зарегистрированы нарушения слуха (снижение слуха) и зрения (помутнение хрусталика). Перед началом лечения и через равные интервалы (каждые 12 месяцев) рекомендуется проверка слуха и зрения (включая фундоскопию). При выявлении нарушений во время лечения следует рассмотреть возможность снижения дозы или прекращения лечения.

Нарушения со стороны крови

Были постмаркетинговые сообщения о лейкопении, тромбоцитопении или панцитопении, либо об утяжелении этих цитопений, и об ухудшении течения анемии у пациентов, получавших Эксиджад. Большинство этих пациентов уже имели существующие гематологические нарушения, которые часто связаны с костномозговой недостаточностью. Однако не может быть исключена способствующая или отягчающая роль данного препарата. Одновременно со стандартным клиническим контролем таких гематологических расстройств, следует регулярно делать анализ крови. Прерывание лечения следует рассматривать для пациентов, у которых возникает цитопения неизвестной этиологии. Можно возобновить терапию Эксиджад после того, как будет выяснена причина возникновения цитопении.

Другие факторы

Следует ежемесячно контролировать уровень ферритина в сыворотке крови для оценки реакции пациента на проводимую терапию и во избежание избыточного комплексообразования. Рекомендуется более тщательный мониторинг уровня сывороточного ферритина, а также функции почек и печени в период лечения высокими дозами и когда уровень сывороточного ферритина близок к целевому диапазону. Снижение дозы может рассматриваться, чтобы избежать избыточного комплексообразования.

Если сывороточный ферритин устойчиво снижается ниже 500 мкг/л (посттрансфузионное перенасыщение железом) или ниже 300 мкг/л (трансфузионно-независимые талассемические синдромы), следует рассматривать вопрос о перерыве в лечении.

Следует документировать результаты анализов на сывороточный креатинин, сывороточный ферритин и сывороточные трансаминазы и регулярно оценивать тенденции. Следует также отмечать результаты в предоставленном блокноте пациента.

Во время 5-летнего наблюдения детей, участвовавших в клинических исследованиях, применение Эксиджада не было связано с задержкой роста или полового развития. Однако в качестве общей меры предосторожности у детей следует контролировать рост, массу тела и половое развитие до начала лечения и через регулярные промежутки времени (каждые 12 месяцев).

Сердечная дисфункция является известным осложнением тяжелого перенасыщения железом. Следует контролировать функцию сердца у пациентов с тяжелым перенасыщением железом во время длительного лечения Эксиджадом.

Таблетки Эксиджад содержат лактозу (1,1 мг лактозы на каждый мг деферасирокса). Этот препарат не рекомендуется применять пациентам с наследственной непереносимостью галактозы, нарушением всасывания глюкозы-галактозы или с тяжелым дефицитом лактазы.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с другими механизмами

Исследования влияния препарата Эксиджад на способность управлять автотранспортом и другими механизмами не проводились. Пациенты, испытывающие нечастое неблагоприятное влияние, такое как головокружение, должны воздерживаться от управления автомобилем и работы с другими механизмами.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий

Одновременное применение Эксиджада и антацидных препаратов, содержащих алюминий, официально не изучалось. Хотя деферасирокс имеет более низкое сродство к алюминию, чем к железу, таблетки Эксиджад не рекомендуется принимать вместе с антацидными препаратами, содержащими алюминий.

Биодоступность деферасирока повышалась в разной степени при применении вместе с пищей. Поэтому необходимо принимать Эксиджад натощак, по крайней мере, за 30 минут до еды, желателно в одно и то же время ежедневно.

Метаболизм деферасирока зависит от ферментов УДФ-глюкуронилтрансферазы. В ходе исследования с участием здоровых добровольцев одновременное применение Эксиджада (разовая доза 30 мг/кг) и мощного индуктора УДФ-глюкуронилтрансферазы рифампицина (повторная доза 600 мг/сут) приводило к снижению экспозиции деферасирока до 44% (90% ДИ: 37% - 51 %). Таким образом, одновременное применение Эксиджада с мощными индукторами УДФ-глюкуронилтрансферазы (рифампицин, фенитоин, фенобарбитал, ритонавир) может привести к снижению эффективности Эксиджада. Следует контролировать содержание ферритина в сыворотке крови пациента во время и после комбинации и, в случае необходимости, корректировать дозу Эксиджада.

Холестирамин значительно снижал экспозицию деферасирока в механистическом исследовании для определения степени энтерогепатической рециркуляции.

В ходе исследования с участием здоровых добровольцев одновременное применение Эксиджада и мидазолама (маркерного субстрата CYP3A4) приводило к уменьшению экспозиции мидазолама до 17% (90% ДИ: 8% - 26%). В клинических условиях этот эффект может быть более выраженным. Таким образом, из-за возможного снижения эффективности следует с осторожностью комбинировать деферасирокс с веществами, которые метаболизируются через CYP3A4 (например, циклоспорин, симвастатин, гормональные противозачаточные средства, бепридил, эрготамин).

Безопасность деферасирока в сочетании с другими хелаторами железа не установлена. Поэтому не следует комбинировать деферасирокс с другими хелаторами железа (см. раздел «Противопоказания»).

Взаимодействия между Эксиджадом и дигоксином не наблюдалось у здоровых взрослых добровольцев.

В ходе исследования с участием здоровых добровольцев одновременное применение деферасирока как умеренного ингибитора CYP2C8 (30 мг/кг в сутки) с репаглинидом, субстратом CYP2C8, принятым в разовой дозе 0,5 мг, повышало AUC и C_{max} репаглинида примерно до 131% (90 % ДИ [103%-164%]) и 62% (90% ДИ [42%-84%]), соответственно. Поскольку не было установлено взаимодействия с дозами репаглинида, высшими 0,5 мг, одновременного использования деферасирока с репаглинидом следует избегать. Если сочетание представляется необходимым, следует проводить тщательный клинический контроль и контроль глюкозы в крови. Нельзя исключать взаимодействие между деферасироксом и другими субстратами CYP2C8, такими как паклитаксел.

В ходе исследования с участием здоровых добровольцев одновременное применение Эксиджада как ингибитора CYP1A2 (повторная доза 30 мг/кг/сут) и субстрата CYP1A2

теофиллина (разовая доза 120 мг) привело к увеличению AUC теофиллина до 84% (90% ДИ: 73% - 95 %). Показатель C_{max} при приеме разовой дозы не изменился, но ожидается увеличение C_{max} теофиллина при длительном дозировании. Таким образом, одновременное применение Эксиджада с теофиллином не рекомендуется. Если Эксиджад и теофиллин применяются одновременно, следует контролировать концентрации теофиллина и рассматривать возможность снижения его дозы. Нельзя исключать взаимодействие между Эксиджадом и другими субстратами CYP1A2. Для лекарственных средств, которые преимущественно метаболизируются посредством CYP1A2 и которые имеют узкий терапевтический индекс (например, клозапин, тизанидин), рекомендации те же, что и для теофиллина.

Одновременное применение Эксиджада и витамина С изучено не было. Поэтому следует избегать превышения дозы витамина С больше 200 мг в сутки.

Одновременное применение Эксиджада с лекарствами, имеющими известный ulcerогенный потенциал, такими как НПВП (включая ацетилсалициловую кислоту в высоких дозах), кортикостероиды или пероральные бисфосфонаты, может увеличить риск желудочно-кишечной токсичности. Одновременное применение Эксиджада с антикоагулянтами может также увеличить риск желудочно-кишечного кровотечения. Необходим тщательный клинический контроль при сочетании деферасирокса с этими веществами.

Взаимодействия между Эксиджадом и галлиевыми контрастными средами не изучались. Известно, что результаты визуализации галлия-67 могут быть искажены железом-хелатором дефероксамином вследствие хелатирования галлия-67. Поэтому рекомендуется, чтобы терапия Эксиджадом прерывалась по меньшей мере за пять дней до скинтиграфии галлием-67.

Взаимодействие с бусульфаном

Опираясь на данные литературных источников, при одновременном применении деферасирокса и бусульфана отмечалось увеличение AUC бусульфана, которое составляло приблизительно от 40 до 150 %. Механизм взаимодействия остается неясным. При необходимости совместного применения деферасирокса и бусульфана следует соблюдать осторожность и проводить контроль концентрации бусульфана в плазме крови пациента.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Деферасирокс – пероральный активный хелатообразователь, имеющий высокую селективную активность к железу (III). Это тридентантный лиганд с высоким сродством к железу, связывающим его в соотношении 2:1. Деферасирокс способствует выведению железа, преимущественно с калом. Деферасирокс имеет низкое сродство к цинку и меди и не приводит к постоянно низкому уровню этих металлов в сыворотке крови.

В ходе метаболического исследования баланса железа у взрослых пациентов с талассемией с перегрузкой железом Эксиджад в суточных дозах 10, 20 и 40 мг/кг индуцировал среднее чистое выделение 0,119, 0,329 и 0,445 мг железа/кг/сут, соответственно.

Клиническая эффективность и безопасность

Эксиджад исследовали у взрослых и детей (в возрасте от 2 лет и старше) с хронической перегрузкой железом вследствие трансфузии крови. К основным состояниям, при которых необходима трансфузия, принадлежат бета-талассемия, серповидно-клеточная анемия и другие врожденные и приобретенные анемии (миелодиспластический синдром, синдром Даймонда-Блекфана, апластическая анемия и другие очень редкие анемии).

Лечение в суточных дозах 20 и 30 мг/кг в течение одного года у взрослых и детей с бета-талассемией, которым проводились частые переливания крови, приводило к снижению

показателей общего железа в организме; концентрация железа в печени снижалась примерно до -0,4 и -8,9 мг железа/г печени (биопсия на сухой вес) в среднем, соответственно, и уровень ферритина в сыворотке крови снижался примерно до -36 и -926 мкг/л в среднем, соответственно. При этих же дозах соотношение выведения и всасывания железа составляло 1,02 (показатель баланса чистого железа) и 1,67 (показатель выведения чистого железа), соответственно.

Эксиджад вызвал аналогичные реакции у пациентов с другими формами анемии. Суточная доза 10 мг/кг массы тела в течение одного года может поддерживать уровень железа в печени и ферритина в сыворотке крови и индуцировать баланс чистого железа у пациентов, которым осуществляют нечастые переливания или обменные переливания крови. Уровень ферритина в сыворотке крови, оцениваемый ежемесячно, отображал изменения концентрации железа в печени. Изменения уровня ферритина в сыворотке крови можно использовать для наблюдения за ответной реакцией на терапию препаратом. Данные с использованием МРТ показывают, что пациенты с перегрузкой железа в сердце (МРТ T2* <20 мс), при лечении Эксиджадом демонстрируют прогрессирующее улучшение значений T2* за 3 года наблюдений. У пациентов с сердечной перегрузкой, Эксиджад смог предотвратить клинически значимую сердечную перегрузку железом (поддержание T2* >20 мс) в течение одного года наблюдений, несмотря на значительный трансфузионный выход.

У пациентов с нетрансфузионно-зависимым талассемическим синдромом и перегрузкой железом, терапия Эксиджадом в дозе 10 мг/кг/день в течение одного года привела к уменьшению средней концентрации железа в печени до -3,80 мг Fe/г сухой массы, в то время как результат плацебо – увеличение на 0,38 мг Fe/г сухой массы. Кроме того, терапия Эксиджадом в дозе 10 мг/кг/день в течение одного года привела к уменьшению концентрации ферритина в сыворотке до -222.0 мкг/л, в то время как результат плацебо – увеличение на 114,5 мкг/л.

Фармакокинетика

Абсорбция

После перорального применения деферасирокс достигает максимальной концентрации в плазме (T_{max}) через 1,5 - 4 часа. Абсолютная биодоступность (AUC) деферасирокса составляет почти 70% по сравнению с внутривенной дозой. Суммарная экспозиция (AUC) была больше примерно в 2 раза при приеме вместе с завтраком с высоким содержанием жира (содержание жира >50% калорий) и примерно на 50% больше при приеме вместе со стандартным завтраком. Биодоступность (AUC) деферасирокса была умеренно (примерно на 13-25%) повышенной при приеме за 30 минут до еды с нормальным или высоким содержанием жира. Суммарная экспозиция (AUC) деферасирокса при приеме после диспергирования таблеток в апельсиновом или яблочном соке была эквивалентна экспозиции после диспергирования в воде (относительный коэффициент AUC 103% и 90%, соответственно).

Распределение

Деферасирокс в значительной степени (99%) связывается с белками плазмы, почти полностью с альбумином сыворотки; объем распределения у взрослых - около 14 л.

Биотрансформация

Глюкуронидация - это основной метаболический путь деферасирокса с последующим выведением его с желчью. Вероятно, происходит деконъюгация глюкуронидов в кишечнике и дальнейшая их реабсорбция (кишечно-печеночная циркуляция). В ходе исследования с участием здоровых добровольцев прием холестирамина после разовой дозы деферасирокса приводил к 45% снижению экспозиции деферасирокса (AUC).

Деферасирокс глюкуронизируется преимущественно посредством УДФ-глюкуронилтрансферазы 1A1 и, в меньшей степени, УДФ-глюкуронилтрансферазы 1A3.

Катализированный CYP450 (окислительный) метаболизм деферасирокса у людей происходит незначительно (около 8%). Ингибирование метаболизма деферасирокса гидроксимочевинной *in vitro* не наблюдалось.

Выведение

Деферасирокс и его метаболиты выводятся преимущественно с калом (84% дозы). Выведение деферасирокса и его метаболитов через почки минимальное (8% дозы). Средний период полувыведения ($t_{1/2}$) составляет от 8 до 16 час.

Линейность/нелинейность

C_{\max} и $AUC_{0-24ч}$ деферасирокса возрастает с дозой почти линейно до стационарного состояния. После многократного дозирования экспозиция росла с коэффициентом кумуляции от 1,3 до 2,3.

Особые группы пациентов

Дети

Общая экспозиция деферасирокса у подростков (в возрасте от 12 до 17 лет) и детей (в возрасте от 2 до 12 лет) после разового и многократного применений была ниже, чем у взрослых пациентов. У детей в возрасте до 6 лет экспозиция была на 50% ниже, чем у взрослых, что не имеет клинических последствий, поскольку дозу устанавливают индивидуально в зависимости от ответа.

Пол

Явный клиренс для деферасирокса у женщин умеренно ниже (на 17,5%), чем у мужчин, что не имеет клинических последствий, поскольку дозу устанавливают индивидуально в зависимости от ответа.

Пациенты пожилого возраста

Фармакокинетика деферасирокса у пациентов пожилого возраста (старше 65 лет) не изучалась.

Нарушение функции почек или печени

Фармакокинетика деферасирокса у пациентов с нарушением функции почек не изучалась. Среднее значение AUC деферасирокса у 6 пациентов с легкой печеночной недостаточностью увеличилось на 16% по сравнению с 6 пациентами с нормальной печеночной функцией, в то время как среднее значение AUC деферасирокса у 6 пациентов с печеночной недостаточностью средней степени тяжести увеличилось на 76% по сравнению с 6 пациентами с нормальной печеночной функцией.

Среднее значение C_{\max} деферасирокса у пациентов с печеночной недостаточностью легкой и средней степени тяжести увеличилось на 22% по сравнению с пациентами с нормальной печеночной функцией. Влияние тяжелой печеночной недостаточности было установлено только у одного пациента. Не наблюдается влияния на фармакокинетику деферасирокса при повышении уровня трансаминаз печени в 5 раз выше верхней границы нормы.

Фармацевтические характеристики

Основные физико-химические свойства:

Эксиджад 250 мг: белые или слегка желтые, круглые, плоские таблетки со скошенными краями и надписью (тиснением) «J 250» на одной стороне и «NVR» на другой стороне.

Эксиджад 500 мг: белые или слегка желтые, круглые, плоские таблетки со скошенными краями и надписью (тиснением) «J 500» на одной стороне и «NVR» на другой стороне.

Несовместимость

Растворение в газированных напитках или молоке не рекомендуется из-за образования пены и медленного диспергирования, соответственно.

Срок годности

3 года.

Не использовать после окончания срока годности.

Условия хранения

Хранить в оригинальной упаковке для защиты от влаги при температуре не выше 30 °С.
Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка

В блистерах в упаковке №7х4 (4 блистера по 7 таблеток вместе с инструкцией по применению в картонной коробке). Материал первичной упаковки: блистер из пленки ПВХ/ПЭ/ПВДХ с покрытием из алюминиевой фольги или блистер из ПА/Алюминий/ПВХ с покрытием из алюминиевой фольги.

Условия отпуска

По рецепту.

Производитель

Новартис Фарма Штейн АГ.

Местонахождение

Шаффхаусерштрассе, 4332 Штейн, Швейцария.

При возникновении нежелательных явлений и/или наличии претензий к качеству, пожалуйста, сообщите об этом по тел. +375 (17) 360 03 65 или по электронной почте на адрес drugsafety.cis@novartis.com