

Терапия хронической миелоидной лейкемии:

Место нилотиниба

Появление ингибиторов тирозинкиназ (ИТК) изменило парадигму лечения хронической миелоидной лейкемии (ХМЛ), позволив достичь молекулярной ремиссии у большинства пациентов без значительных побочных эффектов и существенно повысить выживаемость. Первым одобренным к применению препаратом этой группы стал иматиниб, со временем были разработаны и внедрены и другие препараты, а именно: дазатиниб, нилотиниб, босутиниб, понатиниб. Не все эти лекарственные средства доступны по всему миру, некоторые из них одобрены только для второй линии терапии. В настоящее время получены новые доказательные данные относительно применения ингибитора тирозинкиназ II поколения – нилотиниба, что повлияло на обновление рекомендаций и протоколов лечения в Украине и за рубежом.

Внесены изменения в протокол ведения пациентов с хронической миелоидной лейкемией

С целью повышения качества и эффективности оказания медицинской помощи больным с гематологическими заболеваниями Министерство здравоохранения Украины Приказом № 433 от 26.06.2014 г. внесло изменения в Клинический протокол оказания медицинской помощи больным ХМЛ, утвержденный приказом Министерства здравоохранения Украины от 30.07.2010 г. № 647 «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги хворим зі спеціальності «Гематологія».

В раздел «Лечение хронической фазы ХМЛ» внесены следующие изменения:

« При развитии нечувствительности к иматинибу в дозе 400 мг/сут необходимо повысить дозу до 600 или 800 мг/сут. При отсутствии эффекта может рассматриваться вопрос о назначении нилотиниба (суточная доза 800 мг) или других препаратов».

« Нилотиниб: ингибитор тирозинкиназы второго поколения, который в 20–50 раз активнее иматиниба при резистентных к иматинибу случаях ХМЛ. При применении этого препарата в 74% случаев получен полный гематологический ответ, в 40% – полный цитогенетический ответ. Малотоксичный нилотиниб назначается как лекарственное средство первой линии в дозе 600 мг/сут и как лекарственное средство второй и последующих линий в суточной дозе 800 мг».

Для справки

Появление в 2000 г. на фармацевтическом рынке ингибитора тирозинкиназ иматиниба в корне изменило подход к лечению больных ХМЛ и вывело эффективность лечения пациентов на новый уровень. Во всех странах мира стандарты лечения ХМЛ предполагают наиболее раннее назначение таргетных препаратов с целью получения полного молекулярного ответа в максимально короткие сроки (до 1 года). В этом случае пациент имеет хороший прогноз, шансы на продолжительную жизнь и высокое ее качество.

В настоящее время проводятся клинические исследования, посвященные изучению возможностей отмены таргетной терапии больным, достигшим длительной полной молекулярной ремиссии. По мнению исследователей, отмена терапии таким пациентам вполне реальна, но требует дальнейшего изучения этого вопроса.

Наряду с невиданными ранее успехами в лечении этого заболевания оставалась актуальной проблема резистентности к иматинибу, для преодоления которой был разработан препарат второго поколения нилотиниб.

Данное лекарственное средство представляет собой мощный и селективный ингибитор активности тирозинкиназы. Препарат сохраняет активность против 32 из 33 резистентных к иматинибу мутантных форм тирозинкиназы. Вследствие такой биохимической активности нилотиниб избирательно ингибирует пролиферацию и индуцирует апоптоз в клеточных линиях и в первичных положительных по филадельфийской хромосоме лейкемических клетках, полученных у пациентов с ХМЛ.

Препарат необратимо связывается с тирозинкиназой посредством образования липофильных связей, которые прочнее водородных, образуемых иматинибом, и менее уязвимы для точечных мутаций. Нилотиниб угнетает все резистентные линии клеток, несущие мутации домена тирозинкиназы, кроме T315I и Y253H. Данные клинических испытаний свидетельствуют о высокой эффективности нилотиниба среди резистентных и нечувствительных к иматинибу пациентов с ХМЛ в хронической фазе и фазе акселерации.

В 2007 г. нилотиниб был официально одобрен к применению FDA, а в феврале 2008 г. получил сертификат ЕМА. Нилотиниб под торговым названием Тасигна® зарегистрирован для применения в онкогематологической практике в Украине.

Для повышения доступности к инновационному лечению с 2008 г. в нашей стране стартовала социальная программа «Право жить», в рамках которой МЗ Украины и компания-производитель заключили договор о сотрудничестве по обеспечению ИТК пациентов с ХМЛ.

По данным статистики, в Украине насчитывается около 2,5 тыс. больных ХМЛ, а лечение ИТК в рамках государственного обеспечения получает около 30%. Кроме того, если в странах ЕС средний возраст больных ХМЛ – 60 лет и старше, то в Украине – 43–45 лет, то есть это лица трудоспособного возраста.

Какой же должна быть тактика клинициста после выявления резистентности пациента к терапии иматинибом или при ее непереносимости?

Согласно последним представлениям, закрепленным законодательно, при возникновении резистентности к иматинибу, то есть отсутствии оптимального ответа в определенные сроки, в качестве терапии второй линии следует назначать ингибитор тирозинкиназы II поколения нилотиниб.

Нилотиниб в мировой клинической практике

В последние годы получены убедительные доказательства в пользу преимущества нилотиниба по сравнению с иматинибом в плане ответа на лечение. Результаты оценки эффективности и безопасности нилотиниба в клиническом исследовании III фазы ENESTnd (Evaluating Nilotinib Efficacy and Safety in Clinical Trials-newly diagnosed patients) показали, что в когорте пациентов с впервые выявленной ХМЛ частота достижения глубокой ремиссии на фоне терапии нилотинибом выше, чем на фоне лечения иматинибом [1]. ENESTnd – рандомизированное, открытое многоцентровое исследование III фазы, посвященное оценке эффективности и безопасности применения нилотиниба (доза – 300 мг 2 р/сут и 400 мг 2 р/сут) в сравнении с иматинибом у пациентов с впервые диагностированным ХМЛ Ph + в хронической фазе.

К 12-му месяцу лечения большой молекулярный ответ (БМО) наблюдался у 44 и 43% пациентов в группах нилотиниба (с дозой 300 мг 2 р/сут и 400 мг 2 р/сут соответственно) по сравнению с иматинибом – 22% (p<0,0001) (первичная конечная точка).

К 6 годам терапии кумулятивные показатели частоты БМО были выше в обеих группах нилотиниба (77 и 79%) против у 61% пациентов, получавших иматиниб (p<0,0001). Также кумулятивные показатели частоты молекулярного ответа ниже 4,5 log были выше в группах нилотиниба – 56 и 55% против 33% у пациентов, получавших иматиниб (p<0,0001).

ENESTcmr (Evaluating Nilotinib Efficacy and Safety in Clinical Trials-complete molecular response) – рандомизированное, открытое многоцентровое исследование III фазы, целью которого явилось определение частоты достижения негативного результата BCR-ABL при чувствительности диагностики 4,5 log у пациентов с ХМЛ Ph+ в хронической стадии в зависимости от варианта лечения (нилотиниб vs иматиниб). В ENESTcmr пациенты с полным цитогенетическим ответом на лечение и наличием мутации BCR-ABL1 после 2 и более лет терапии иматинибом были рандомизированы в группу нилотиниба (400 мг дважды в сутки) либо продолжали терапию иматинибом. К 12-му месяцу терапии у 12,5% пациентов с нилотинибом и у 5,8% в группе иматиниба отмечался неопределяемый уровень BCR-ABL (первичная переменная конечная точка) (p=0,108). К 2 годам терапии неопределяемый уровень BCR-ABL наблюдался у 22,1% больных против 8,7% пациентов с иматинибом (p=0,0087). Ни один из больных в группе нилотиниба не утратил цитогенетического ответа на лечение против 3 пациентов в группе иматиниба. Побочные эффекты наблюдались несколько чаще в группе нилотиниба, что ожидалось в связи с переключением на другой препарат, по сравнению с предшествующим, хорошо переносившимся больными. Молекулярный ответ (4,5 log) наблюдался у 33% больных на нилотинибе против 14% в группе иматиниба (p=0,002) у пациентов без молекулярного ответа на начальном этапе до включения в исследование. К 24-му месяцу терапии молекулярный ответ был зарегистрирован в 2 раза чаще у пациентов в группе нилотиниба по сравнению с иматинибом (43 vs 21% соответственно, p=0,0006). В целом профиль безопасности нилотиниба был сопоставим с таковым в других исследованиях, авторы которых пришли к выводу, что переключение на нилотиниб индуцирует более глубокий молекулярный ответ, чем продолжение терапии иматинибом у пациентов с минимальной резидуальной болезнью, сохраняющейся после длительного применения нилотиниба. Достижение более глубокого ответа открывает перспективы для большего количества пациентов включиться в исследование, изучающие возможность прекращения терапии при стойкой ремиссии. Таким образом, исследование ENESTnd показало клиническую эффективность и безопасность применения нилотиниба в первой линии терапии по сравнению с иматинибом. Исследование ENESTcmr продемонстрировало клиническое преимущество нилотиниба по сравнению с иматинибом у пациентов с ХМЛ и ранее получавших терапию иматинибом.

С целью определить возможность поддержания молекулярной ремиссии после прекращения терапии ИТК у больных с ХМЛ инициирован целый ряд исследований. Исследования ENESTfreedom, ENESTtop, ENESTgoal и ENESTpath, охватывающие большую популяцию пациентов, призваны оценить целесообразность прекращения терапии после достижения длительной молекулярной ремиссии на фоне терапии нилотинибом или иматинибом. В настоящее время эти исследования продолжаются и открыты для включения пациентов более чем из 30 стран мира. В случае молекулярного рецидива дизайн исследований предполагает возвращение к терапии нилотинибом.

Таким образом, возможности достижения глубокой молекулярной ремиссии на фоне терапии нилотинибом выше, чем при приеме иматиниба. Пациенты, достигшие длительной глубокой молекулярной ремиссии, в рамках клинических испытаний могут прекратить лечение под тщательным наблюдением и потенциально способны поддерживать состояние ремиссии без лечения.

Продолжение на стр. 44.

Терапія хронічної миелоїдної лейкемії: Место нилотиніба

Продолжение. Начало на стр. 43.

Исследования по изучению ИТК продолжаются, появляются новые данные. В связи с этим необходимо частое обновление рекомендаций по лечению. Текущие цели терапии — не только предотвращение трансформации заболевания и повышение выживаемости, но также рост продолжительности жизни и улучшение ее качества, сопоставимые с таковыми у лиц, не страдающих ХМЛ. Для некоторых пациентов следующей амбициозной задачей является достижение стойкой ремиссии, позволяющей прекратить прием препаратов. В современных рекомендациях стратегии лечения рассматриваются в контексте новых терапевтических целей.

В последних клинических рекомендациях, посвященных данной проблеме, отражен потенциал и точки применения для ИТК разных поколений [3]. Если говорить о стандартах первой линии терапии хронической фазы ХМЛ, в настоящее время по этому показанию одобрено применение трех препаратов из группы ИТК: иматиниба, нилотиниба, дазатиниба. Рекомендованные стандартные дозы их составляют 400 мг/сут в 1 прием, 300 мг/сут в 2 приема и 100 мг/сут в 1 прием соответственно. Более высокие дозы иматиниба (300-400 мг 2 раза в сутки), комбинация иматиниба в суточной дозе 400 мг с рекомбинантным интерфероном- α , повышение дозы нилотиниба до 800 мг в 2 приема также отмечено как очень эффективное, но не может рассматриваться как стандартное лечение. Два проспективных исследования, посвященных сравнению иматиниба с нилотинибом и дазатинибом, сообщают о преимуществе ИТК второго поколения, особенно в отношении скорости достижения и глубины молекулярной ремиссии, а также максимальных преимуществ в выживаемости без прогрессирования. Этих данных достаточно, чтобы включить нилотиниб и дазатиниб в стандартные рекомендации по лечению ХМЛ, но недостаточно, чтобы удалить из них иматиниб. В настоящее время в отношении эффективности нилотиниба и дазатиниба нет данных, которые помогли бы сделать выбор в пользу одного из этих лекарственных средств. Поэтому выбор стандартного лечения основывается на наличии и стоимости всех одобренных

к применению препаратов, на профессиональном опыте специалиста, общем состоянии здоровья пациента и наличии у него сопутствующих заболеваний.

Известно, что состояния, сопровождающиеся высоким риском сосудистых заболеваний, либо их наличие в анамнезе, сахарный диабет и заболевания поджелудочной железы делают проблематичным назначение нилотиниба. Соответственно, состояния, связанные с высоким риском развития кровотечений, аутоиммунных и респираторных заболеваний, инфекционных осложнений, ставят под сомнение возможность назначения дазатиниба. Наличие сердечно-сосудистых заболеваний или высокий риск их развития должны стать предупреждением при назначении всех трех ИТК, в связи с этим лечение стоит начинать с более низких доз, чем рекомендованы стандартно.

В качестве стандарта терапии второй линии хронической фазы заболевания, в случае развития непереносимости ранее назначенного ИТК, рекомендуется переключение на другой из утвержденных ИТК первой линии. Выбор препарата будет зависеть от особенностей побочных эффектов первого лекарственного средства и от общего состояния здоровья пациента. Если в первой линии терапии назначался иматиниб и лечение оказалось неэффективным, то во второй линии будет осуществляться выбор между нилотинибом и дазатинибом; если же препаратом первой линии были нилотиниб или дазатиниб, другой ИТК второго поколения не используется. В этом случае должны быть рассмотрены босутиниб и понатиниб.

Переходу на вторую линию терапии должен предшествовать анализ мутаций, поскольку идентификация мутации BCR-ABL1 помогает при выборе последующего лечения. В настоящее время известно 10 наиболее частых мутаций, которые влияют на чувствительность к ИТК. В частности, при наличии мутации T315I препаратом выбора всегда будет понатиниб, даже если в первой линии использовался иматиниб. В случае недостаточного эффекта или непереносимости двух из трех ИТК, одобренных для применения в первой линии, ни один из оставшихся ИТК не применяется. В этой ситуации понатиниб остается важной возможностью продолжить лечение.

Если ХМЛ переходит в фазу акселерации или бластного криза и пациенты ранее не получали ИТК, стандартным методом лечения является прием иматиниба (300 или 400 мг дважды в сутки), либо дазатиниба (140 мг 1 раз или 70 мг дважды в сутки), либо нилотиниба (400 мг дважды в сутки). Если заболевание прогрессирует на фоне лечения ИТК, рекомендуется выбор одного из ИТК, которые не были использованы в хронической фазе; предпочтение отдается понатинибу. Ответ на лечение всегда оценивается так же, как для хронической фазы. Вовремя начатая медикаментозная терапия, как правило, может остановить прогрессирование заболевания. Одним из факторов прогрессии от хронической фазы к бластному кризу является приобретение новых хромосомных аномалий.

Аллогенная трансплантация стволовых клеток рекомендуется для всех пациентов с бластным кризом на момент диагностики или с прогрессированием заболевания в бластный криз на фоне терапии ИТК, при условии, что ремиссия была индуцирована. Трансплантация у пациентов в состоянии острого бластного криза всегда неэффективна. Кроме того, кандидатами на трансплантацию являются все больные в фазе акселерации на этапе диагностики либо при отсутствии оптимального ответа на первую линию терапии ИТК, и все пациенты в хронической фазе при наличии высокого риска, неэффективности первой линии терапии и отсутствии оптимального ответа на терапию второй линии. Определение правомочности проведения трансплантации никогда не бывает абсолютным, поскольку основано на балансе между риском, связанным с заболеванием, и риском, связанным с трансплантацией.

Литература

1. Saglio G. et al. Blood. 2013; 122 (21).
2. Hughes T.P. et al. Deep molecular responses achieved in patients with CML-CP who are switched to nilotinib after long-term imatinib. Blood. 2014; 124: 729-736.
3. Baccarani M. et al. Treatment Recommendations for Chronic Myeloid Leukemia Mediterr J Hematol Infect Dis 2014; 6 (1).

Подготовила Катерина Котенко

3

Анкета читателя

Для получения тематического номера газеты заполните анкету и отправьте по адресу:

Медична газета «Здоров'я України»,
03035, г. Киев, ул. Механізаторов, 2.

Укажите сведения, необходимые для отправки тематического номера «Онкология, гематология, химиотерапия»

Фамилия, имя, отчество

Специальность, место работы

Индекс

город

село

район область

улица дом

корпус квартира

Телефон: дом.

раб.

моб.

E-mail:

* Я добровольно передаю указанные в анкете персональные данные ТОВ «Медична газета «Здоров'я України 21 сторіччя». Также даю согласие на их использование для получения от компаний (ее связанных лиц, коммерческих партнеров) изданий, информационных материалов, рекламных предложений, а также на включение моих персональных данных в базу данных компании, неограниченное во времени хранение данных.

Подпись

Нам важно знать ваше мнение!

Понравился ли вам тематический номер

«Онкология, гематология, химиотерапия»?

Назовите три лучших материала номера

1.

2.

3.

Какие темы, на ваш взгляд, можно поднять в следующих номерах?

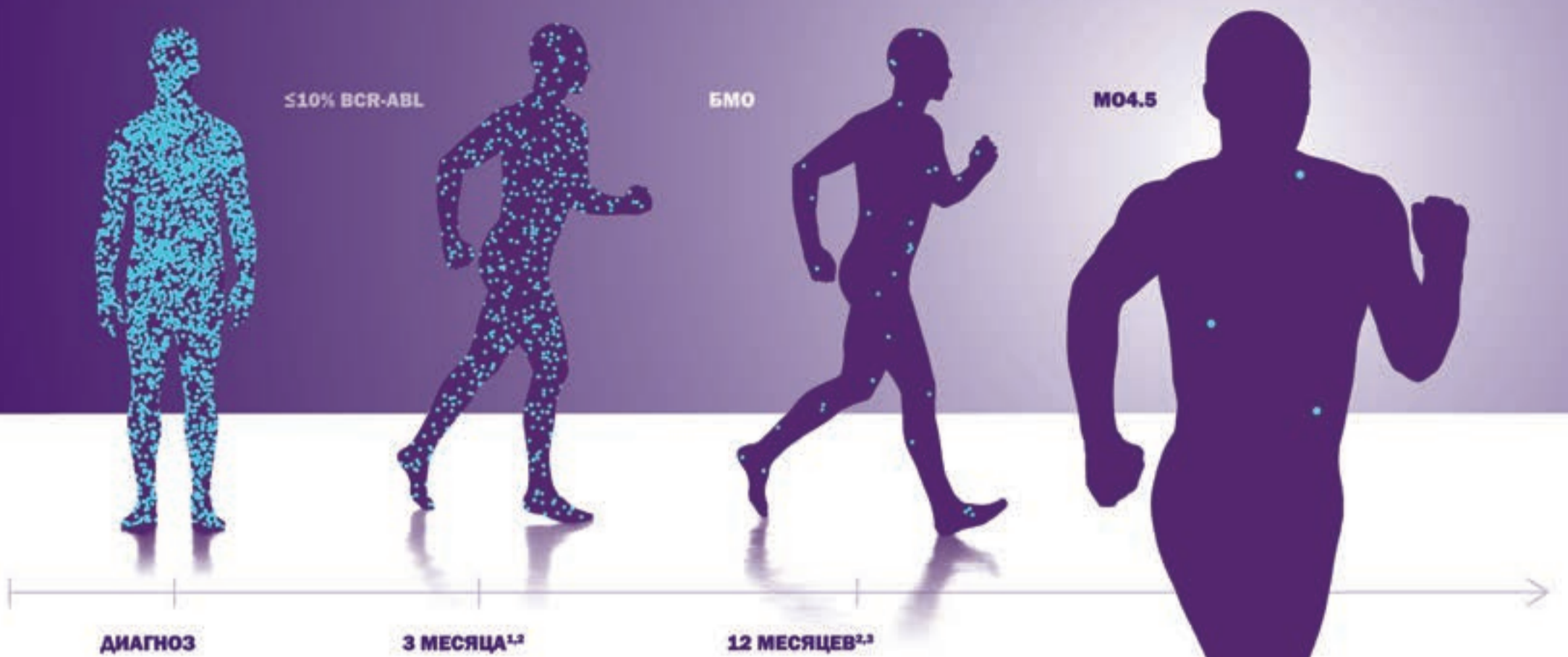
Публикации каких авторов вам хотелось бы видеть?

Хотели бы вы стать автором статьи для тематического номера

«Онкология, гематология, химиотерапия»?

На какую тему?

Является ли для вас наше издание эффективным для повышения
врачебной квалификации?



В ИССЛЕДОВАНИИ ТАСИГНА ПРОДЕМОНСТРИРОВАЛА

БОЛЕЕ РАННИЙ ОТВЕТ, БОЛЕЕ ГЛУБОКИЙ ОТВЕТ, МЕНЬШЕ СЛУЧАЕВ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ* ПО СРАВНЕНИЮ С ИМАТИНИБОМ 4-7

Терапия препаратом Тасигна позволяет пациентам с Ph+ ХМЛ достичь более раннего и более глубокого ответа по сравнению с иматинибом, что помогает в достижении выживаемости без рецидивов 4-7

* до фазы акселерации / бластного криза (ФА / БК)

Ph+ ХМЛ – хронический миелолейкоз с положительной Филадельфийской хромосомой

БМО – большой молекулярный ответ

МО – молекулярный ответ

ГМО 4.5 – глубокий молекулярный ответ (4.5 log);

ХМЛ – хронический миелолейкоз

1. Baccarani M, et al. Blood. 2013; 122 (6): 872-84.

2. Bianconi M, et al. Ann Hematol. 2015; 94 Suppl 2: 141-7.

3. NCCN Clinical Practical Guidelines in Oncology Chronic myelogenous leukemia. 2015 v.1.

4. Инструкция по медицинскому применению препарата Тасигна.

5. Kantarjian HM, et al. Lancet Oncol. 2011. (9): 841-51.

6. Larson RA, et al. ENESTnd 5-year update: Long-term outcomes of patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase treated with frontline nilotinib vs imatinib.

Poster Presentation 50th Annual Meeting ASCO; May 2014; Chicago, IL. Poster 7073.

7. Kantarjian HM, Kim D-W, Issaragrisil S, et al. ENESTnd 4-year update: continued superiority of nilotinib vs imatinib in patients with newly diagnosed Philadelphia

chromosome-positive (Ph+) chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP). Poster Presentation 54th Annual Meeting ASH; Dec, 2012; Atlanta, GA. Poster 1676.

8. Timothy P. Hughes, et al. Blood. 2014; 123: 1353-1360.

ТАСИГНА. Информация для специалистов сферы здравоохранения. Информация подлежит размещению в специализированных изданиях, предназначенных для медицинских учреждений и врачей. Распространение данной информации любыми способами, предоставляющим доступ к ней неопределенному кругу лиц, запрещено. Перед назначением препарата ознакомьтесь с полной инструкцией по назначению препарата. **Важно! Перед назначением следует ознакомиться с инструкцией для медицинского применения лекарственного средства.**
Форма выпуска: Капсулы твердые, содержащие по 150 мг или 200 мг Нилотиниб. **Показания:** Таблетки 150 мг. Лечение впервые диагностированной хронической фазы хронической миелоидной лейкемии (Ph+ ХМЛ) у взрослых пациентов с филадельфийской хромосомой. Таблетки 200 мг. Лечение впервые диагностированной хронической фазы хронической миелоидной лейкемии (Ph+ ХМЛ) у взрослых пациентов с филадельфийской хромосомой. Лечение хронической и ускоренной фазы (ФУ) хронической миелоидной лейкемии (Ph+ ХМЛ) у взрослых пациентов с филадельфийской хромосомой, в случае резистентности или непереносимости предыдущей терапии, включая терапию иматинибом. **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к Нилотиниб и другим компонентам препарата. **Побочные реакции:** Впервые диагностирована Ph+ ХМЛ-ХФ: Частыми ($\geq 10\%$) гематологическими побочными реакциями на препарат (ПРП) были сыпь, зуд, головная боль, тошнота, утомляемость и миалгия. Большинство из этих ПРП были легкими или умеренными по тяжести (степень 1 или 2). Боль в верхних отделах живота, диспепсия, запор, диарея, астения, сухость кожи, мышечные спазмы, артралгия, рвота, боль в животе, периферические отеки, диспепсия и боль в конечностях наблюдались менее часто ($\leq 10\%$ и $\geq 5\%$) и были легкой или средней тяжести, контролируемые и в большинстве случаев не требовали снижения дозы. Прекращение лечения вследствие побочных эффектов на препарат наблюдалось у 10% пациентов. Гематологические токсические проявления, которые возникают во время лечения, включают миелосупрессию: тромбоцитопения (18%), нейтропения (15%) и анемию (7%). Плевральные и перикардальные выпоты независимо от причины наблюдались в 1% и $<1\%$ пациентов соответственно, принимавших препарат Тасигна в дозе 300 мг 2 раза в сутки. Сообщение о желудочно-кишечном кровотечении независимо от причины, полученные по 2,5% пациентов. Изменение начального уровня продолжительности усредненного по времени интервала QTc в стадии равновесия при применении Нилотиниб в рекомендованной дозе 300 мг дважды в сутки составляла 6 мс. В группах применения Нилотиниб в дозе 400 мг дважды в сутки и 400 мг 1 раз в сутки продолжительность усредненного по времени интервала QTc в равновесном состоянии составила соответственно 6 мс и 3 мс. Ни у одного из пациентов всех групп лечения абсолютная продолжительность QTc не превышала 500 мс, а также не наблюдалось вальней двунаправленной желудочковой тахикардии. Удлинение QTc, что превышает 60 мсек, зафиксировано в $<1\%$ пациентов (один – из группы лечения 300 мг дважды в сутки и два – из группы лечения 400 мг дважды в сутки). Ни в одной из групп не было пациентов с ФВЛЖ (фракция выброса левого желудочка) $<45\%$ во время лечения или пациентов с абсолютным снижением фракции выброса левого желудочка на 15% или более. Не было сообщений о случаях внезапной смерти. **Гематологические ПРП включают проявления миелосупрессии:** тромбоцитопения (18%), нейтропения (15%) и анемию (7%). Ph+ ХМЛ-ХФ и ХМЛ-ФА при наличии резистентности или непереносимости к иматинибу: Приведенные ниже данные получены по результатам открытого многоцентрового исследования фазы II с участием пациентов с ХМЛ в хронической фазе и фазе акселерации при наличии резистентности или непереносимости к иматинибу. Наиболее частыми ($> 10\%$ в объединенной популяции пациентов с ХМЛ-ХФ и ХМЛ-ФА) гематологическими ПРП были сыпь, зуд, тошнота, утомляемость, головная боль, рвота, миалгия, запор и диарея. Большинство этих ПРП были легкими или умеренными по тяжести. Алоpecia, мышечные спазмы, снижение аппетита, артралгия, боль в животе, боль в костях, периферические отеки, астения, боль в верхних отделах живота, сухость кожи, зрительная и боль в конечностях наблюдались менее часто ($\leq 10\%$ и $\geq 5\%$) и были легкой и средней тяжести (степень 1 или 2). Прекращение лечения вследствие побочных эффектов на препарат наблюдалось у 16% пациентов с хронической фазой и 10% пациентов с фазой акселерации. Гематологические токсические проявления, которые возникают во время лечения, включают миелосупрессию: тромбоцитопения (31%), нейтропения (17%) и анемию (14%). Менее чем в 1% пациентов, получавших Тасигна, развивались плевральные и перикардальные выпоты, а также задержка жидкости. Застойная сердечная недостаточность наблюдалась менее чем у 1% пациентов. Сообщение о желудочно-кишечном кровотечении и о кровоизлиянии в ЦНС получены относительно 1% и $<1\%$ пациентов соответственно. Интервал QTc, превышающий 500 мсек, зафиксирован у $<1\%$ пациентов. Случае двунаправленной желудочковой тахикардии (временной или стойкой) не наблюдалось. Прекращение лечения вследствие развития побочных явлений независимо от их причины отмечено у 16% пациентов с ХФ и у 10% пациентов с ФА. Отсутствует по рецепту врача. Полная информация содержится в инструкции для медицинского применения препарата. Регистрационное свидетельство препарата Тасигна: UA/B9799/01/01, UA/B9799/01/02 от 06.01.2011

392032/TAS/A3/12.15/12000



Представительство «Новартис Фарма Сервисез АГ» в Украине:
02098, г. Киев, ул. Березняковская, 29, тел.: (044) 389-39-32, факс: (044) 389-39-33.

