

Нове в терапії раку молочної залози: підсумки 2021 року в Україні

15 грудня 2021 р. відбулася Всеукраїнська конференція з міжнародною участю «Нове в терапії раку молочної залози: підсумки 2021 року в Україні», в рамках якої було розглянуто доступні в нашій країні варіанти сучасної терапії раку молочної залози (РМЗ), що ґрунтуються на міжнародних рекомендаціях.



Із доповіддю «Кіскалі. Від теорії до практики» виступила клінічний онколог, хіміотерапевт, доцент кафедри променевої діагностики, терапії та онкології Одеського національного медичного університету, кандидат медичних наук Ольга Володимирівна Кузнецова.

— Запровадження таргетного підходу, який полягає у прицільному фармакологічному впливі на біологічну мішень пухлинних клітин, стало переломним моментом у лікуванні багатьох онкологічних захворювань. Одним із найуспішніших прикладів таргетної терапії є застосування інгібіторів циклінзалежних кіназ (CDK) 4 і 6. Відомо, що циклінзалежні кінази активуються при утворенні комплексу з цикліном D і відіграють основну роль у сигнальних шляхах, які регулюють клітинний цикл та проліферацію клітин. Рибоцикліб (Кіскалі, Novartis) — селективний інгібітор CDK4/6, ефективність якого доведена *in vitro* та *in vivo*. Рибоцикліб був схвалений Управлінням з контролю якості харчових продуктів і лікарських препаратів США (березень 2017 р.) та Європейським агентством із лікарських засобів (серпень 2017 р.) до застосування як початкова ендокринна терапія для жінок у пост-/пременопаузі у комбінації з інгібіторами ароматази/фулвестрантом при місцевому-поширеному або метастатичному гормон-рецепторпозитивному (HR+) РМЗ, негативному за експресією рецептора людського епідермального фактора росту 2 (HER2-). Порівняно з іншим інгібітором CDK4/6 — палбоциклібом — рибоцикліб інгібує меншу кількість нецільових кіназ, завдяки чому має кращий профіль селективності і відповідно викликає менше нецільових (off target) ефектів.

Інгібітори CDK4/6 продемонстрували статистично значущу перевагу у подовженні виживання без прогресування (ВБП) у різних дослідженнях із майже однаковою відношенням ризиків (ВР). Слід зауважити, що враховуючи фактори, які впливають на виживаність після прогресування, статистично значуще покращення ВБП не завжди супроводжується статистично значущим покращенням загальної виживаності (ЗВ).

Рибоцикліб (Кіскалі) — єдиний представник інгібіторів CDK4/6, який забезпечує доведену статистично значуще подовження ЗВ. Це продемонстровано у двох дослідженнях III фази із включенням пацієнтів різних популяцій та застосуванням рибоциклібу у комбінації з різними препаратами (S.A. Im et al., 2019; D.J. Slamon et al., 2019).

На сьогодні MONALEESA-2 та MONALEESA-3 є наймасштабнішими дослідженнями ефективності рибоциклібу у першій лінії терапії HR+/HER- РМЗ у жінок у постменопаузі у комбінації з інгібіторами ароматази та фулвестрантом відповідно. Згідно з отриманими результатами, додавання рибоциклібу дозволило збільшити ВБП до 25,3 міс, тоді як у контрольній групі цей показник дорівнював 16,0 міс (G.N. Hortobagyi et al., 2018). Застосування рибоциклібу з фулвестрантом подовжувало ЗВ пацієнтів, про що свідчило зниження ризику смерті на 28% (ВР 0,72; 95% довірчий інтервал — ДІ — 0,57-0,92; $p=0,00455$) порівняно з контрольною групою (D.J. Slamon et al., 2019). Підгруповий аналіз показав, що комбінація рибоциклібу з інгібіторами ароматази ефективна і у пацієнок з наявністю вісцеральних метастазів (D.A. Yardley et al., 2018).

При аналізі даних дослідження MONALEESA-3 (D.J. Slamon et al., 2020) ЗВ при 42-місячному спостереженні становила 57,8% у пацієнок, які отримували рибоцикліб, та 45,9% — плацебо (ВР 0,72; 95% ДІ 0,57-0,92; $p=0,00455$). Застосування рибоциклібу сприяло збільшенню ВБП у більше ніж 1,5 рази: медіана ВБП склала 20,5 та 12,8 міс у групах рибоциклібу з фулвестрантом і плацебо з фулвестрантом відповідно (ВР 0,593; 95% ДІ 0,480-0,732; $p<0,001$). Особливістю рибоциклібу є швидка реалізація протипухлинної дії (в перші 8 тижнів терапії).

Результати дослідження MONALEESA-7 стали підґрунтям для затвердження рибоциклібу у першій або другій лінії терапії поширеного HR+/HER2- РМЗ у комбінації з інгібіторами ароматази й аналогами гонадотропін-рилізінг-гормону для жінок у пре-/перименопаузі. За результатами дослідження MONALEESA-7, медіана ВБП у групі плацебо + інгібітор ароматази становила 13,8 міс, тоді як при застосуванні рибоциклібу у комбінації з інгібіторами ароматази зростала до 27,5 міс (ВР 0,57; 95% ДІ 0,44-0,74; D. Tripathy et al., 2018). 42-місячна ЗВ становила 70,2% у групі рибоциклібу проти 46,0% у групі плацебо (ВР 0,71; 95% ДІ 0,54-0,95; $p=0,00973$). При цьому в групі рибоциклібу медіана ЗВ не була досягнута, тоді як у групі плацебо становила 40,9 міс (Seock-Ah Im et al., 2019).

Важливою перевагою рибоциклібу є його здатність відтермінувати наступний цикл хіміотерапії, що має неабияке значення в умовах епідемій. Так, медіана часу до призначення хіміотерапії становила 50,9 міс для пацієнтів групи рибоциклібу й ендокринної терапії проти 36,8 міс у групі плацебо та ендокринної терапії (D. Tripathy et al., 2020). При підгруповому аналізі було продемонстровано, що рибоцикліб покращує

ЗВ незалежно від віку пацієнтів. Так, при медіані спостереження 53,5 міс медіана ЗВ склала 51,3 та 58,8 міс у групах хворих віком <40 років та ≥40 років відповідно (Y.S. Lu et al., 2021).

Профілі небажаних подій, пов'язаних із введенням рибоциклібу, у всіх трьох дослідженнях були з'ясовані. Найчастішими побічними реакціями 3-4 ступеня при застосуванні рибоциклібу були нейтропенія та гепатотоксичність. Рекомендється ретельний моніторинг і, за необхідності, модифікація дози рибоциклібу у пацієнтів із високим ризиком подовження інтервалу QT (W. Janni et al., 2018).

Таким чином, **Кіскалі (рибоцикліб)** — єдиний інгібітор CDK4/6, застосування якого забезпечує доведену збільшення тривалості життя пацієнок із ER+/HER2- метастатичним РМЗ. Препарат **Кіскалі** продемонстрував добру переносимість та забезпечував задовільну якість життя у пацієнок, у тому числі і за наявності вісцеральних метастазів. На підставі отриманих обнадійливих результатів клінічних досліджень MONALEESA рибоцикліб включено до рекомендацій Національної онкологічної мережі США (NCCN) та Європейського товариства медичної онкології (ESMO) щодо лікування HR+/HER2- поширеного РМЗ (як у першій лінії терапії, так в і наступних) для жінок у пре-/постменопаузі (з додатковою оваріальною абляцією чи супресією).



Про практичний досвід застосування рибоциклібу розповів доцент кафедри онкології та медичної радіології Дніпровського державного медичного університету, кандидат медичних наук Віктор Федорович Завізіон, який розпочав свою доповідь із представлення клінічного випадку.

Клінічний випадок

Пацієнтка, 1953 р.н.

У 2010 р. проведено радикальну мастектомію з приводу раку лівої молочної залози T2N2 (4/8) M0G3.

Імуногістохімічний висновок: ER+ (N=166), PR+ (N=98), HER2/neu1+, Ki-67 — 18%.

Після оперативного лікування було проведено 6 курсів хіміотерапії доксорубіцином з доцетакселом, променевою терапією та призначено тамоксифен, який пацієнтка отримувала впродовж 5 років.

Супутня патологія: метаболічний синдром, гіпертонічна хвороба й артроз колінних суглобів.

За даними комп'ютерної томографії (КТ) від 09.04.2020, в паренхімі обох легень — множинні вогнища 2-14 мм, потовщення міжчасточкових перегородок у нижній частці правої легені. У коренях легень збільшені лімфатичні вузли праворуч 21×19 мм, ліворуч до 16 мм. Множинні збільшені медіастинальні лімфатичні вузли: верхній паратрахеальний 23×18 мм, парааортальний 11×9 мм, нижній паратрахеальний 30×18 мм, біфуркаційний 26×16 мм.

У проекції видаленої залози звапнене за контуром вогнище 14×10 мм. У тілі Th8 — остеохондротичне вогнище діаметром 17 мм. У S3-4 печінки — субкапсулярне вогнище 32×17 мм. У тілі L4, правій клубовій кістці, боковій масі крижової кістки — остеохондротичні вогнища 32×18; 17×16 та 25×22 мм.

До січня 2021 р. (впродовж 9 міс) пацієнтка отримувала лікування антиестрогеновими засобами та золедроновією кислотою. Кращий ефект — часткова відповідь.

КТ від 12.01.2021: у паренхімі легень — множинні вогнища, розміри яких дещо зменшилися. У коренях легень лімфатичні вузли не візуалізуються. Медіастинальні лімфатичні вузли зменшилися, максимальний біфуркаційний 12×7 мм. У задньому відрізу V ребра праворуч — остеохондротичне вогнище 20×11 мм, в Th8, дужках Th4, Th6 — остеохондротичні вогнища 22×25; 24×28 та 27×10 мм. Подібні вогнища у V ребрі ліворуч 8,5 та 15×7 мм, у IV ребрі праворуч 13×8 мм. У печінці S3-4 субкапсулярне вогнище 32×17 мм. У тілі L4, правій клубовій кістці, боковій масі крижової кістки ліворуч зберігаються остеохондротичні вогнища 38×23 та 26×23 мм, у дужці L2 22×17 мм, в крилі правої клубової кістки 22×11 мм, у боковій масі крижової кістки ліворуч 8×6 мм, у правій сідничній кістці 20×12 мм. У кістках черепа — множинні остеохондротичні вогнища 7-6 мм у діаметрі. З січня до серпня пацієнтка отримувала інгібітор ароматази й ібандронову кислоту. Краща відповідь — стабілізація стану.

КТ від 19.08.2021: у паренхімі легень з'явилось багато вогнищевих утворень округлої форми 4-12 мм, а також окремі в S10 праворуч 13×8 мм, в S10 ліворуч 15×13 мм, в S3 12×7 мм. У печінці множинні гіподенсивні вогнища до 11 мм. На межі S8-S7 30×27 мм, S7 17×15 мм, S6 13×12 мм. У кістках скелета множинні звапнені вогнищеві утворення, нових утворень не виявлено. Клінічно: сильний кашель, загальна слабкість.

Аускультативно: в легенях жорстке везикулярне дихання. Лабораторно: без особливостей.

Електрокардіографія: ознаки гіпертрофії лівого шлуночка. Головним завданням третьої лінії лікування у цьому випадку є забезпечення тривалого виживання та збереження якості життя. Враховуючи фінансову токсичність лікування РМЗ, пацієнтку було включено у клінічне дослідження, де вона отримувала триплетну терапію (ендокринна терапія + інгібітори mTOR + CDK4/6).

3 31 серпня 2021 р. пацієнтка розпочала прийом рибоциклібу (Кіскалі) у дозі 600 мг/добу впродовж 3 тижнів у поєднанні з екемезтаном у дозі 20 мг/добу постійно.

Серед побічних явищ відмічалися посилення кашлю, загальної слабкості, поява гіркоти у роті, біль у попереку та погіршення настрою.

Лабораторно: наприкінці першого курсу терапії було виявлено тромбоцитопенію 24×10^9 кл/л та нейтропенію $0,36 \times 10^9$ кл/л, які коригувались введенням рекомбінантного людського гранулоцитарного фактора.

3 8 жовтня продовжено лікування препаратом **Кіскалі** у дозі 400 мг/добу. Екемезтан пацієнтка приймала безперервно впродовж лікування нейтропенії та тромбоцитопенії.

Контрольна КТ від 03.12.2021 засвідчила стабілізацію стану: кількість множинних утворень у легенях зменшилась, максимальний розмір становив до 10 мм, вогнища в S10 праворуч, в S3 парааортально, у печінці та кістках без динаміки, вогнища в S10 ліворуч 14×12 мм.

РМЗ є однією з найактуальніших проблем сучасної онкології, оскільки, за даними ВООЗ, у 2019 р. це захворювання посіло перше місце серед всіх злоякісних хвороб у світі. РМЗ займає перше місце в структурі захворюваності на рак і є другою за частотою причиною смерті від онкологічної патології серед жіночого населення України. Слід зауважити, що у 9-10% випадків РМЗ виявляють на IV стадії, а ще 15-16% — на III.

Головним завданням терапії метастатичного РМЗ є досягнення тривалої виживаності та збереження якості життя. Як відомо, на вибір тактики лікування впливають біологія пухлини, у тому числі експресія гормональних рецепторів і статус HER2. Відповідно до 5th ESO-ESMO International consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC5; 2020), рекомендується досліджувати пухлинну тканину на наявність мутацій *PIK3CA* і кров на наявність мутації зародкової *BRCA*. Проте ці дослідження слід виконувати лише у тому випадку, якщо відповідні цільові агенти доступні та якщо тест має терапевтичні наслідки.

Що стосується діагностики вісцерального кризу, то згідно з консенсусом ABC5, наявності вісцеральних метастазів недостатньо для встановлення вісцерального кризу. Натомість про вісцеральний криз печінки свідчить дуже швидке підвищення рівня білірубіну (у понад 1,5 рази вище за верхню межу норми) за відсутності синдрому Жильбера або обструкції жовчних шляхів. Вісцеральний криз легень можна припустити при швидкому наростанні задишки у спокої, яка не купірується шляхом дренажу плеври.

Сьогодні розроблено багато можливих варіантів послідовності ендокринної терапії, які, зокрема, залежать від попереднього лікування та відповіді на нього, тяжкості пухлини та вибору пацієнта. Комбінація інгібіторів CDK4/6 з інгібіторами ароматази або конкурентними інгібіторами естрогенових рецепторів розглядається як альтернатива ендокринній монотерапії для лікування після другої лінії.

Ефективність рибоциклібу в лікуванні хворих з HR+/HER2-поширеним РМЗ була продемонстрована у дослідженні MONALEESA-2. У ньому порівнювали застосування комбінації рибоциклібу у дозі 600 мг/добу та летрозолу у дозі 2,5 мг/добу із монотерапією летрозолом 2,5 мг/добу (летрозол + плацебо). Згідно з отриманими результатами, додавання рибоциклібу дозволило збільшити ВБП до 25,3 міс, тоді як у контрольній групі цей показник дорівнював 16,0 міс (G.N. Hortobagyi et al., 2018). Медіана ЗВ сягала 33 міс у групі плацебо + летрозол, а у групі рибоциклібу досягнута не була. Варто зауважити, що ефективність рибоциклібу не залежала від локалізації метастазів і віку хворих (G.S. Sonke et al., 2018). Терапія препаратом **Кіскалі** (рибоциклібом) характеризувалася хорошою переносимістю, а також сприяла покращенню або збереженню якості життя пацієнтів (D.J. Slamon et al., 2019).

Таким чином, рибоцикліб характеризується прийнятним профілем безпеки, а більшість небажаних явищ виникають наприкінці лікування і легко піддаються корекції. Додавання рибоциклібу до інших стандартних терапевтичних засобів стало важливим варіантом подовження ВБП, ЗВ, покращення якості життя пацієнтів і подолання резистентності до ендокринної терапії.

Підготувала **Ольга Нестеровська**

Більше матеріалів тут:





Після встановлення діагнозу
 метастатичний рак молочної залози HR+/HER2–

НАЙВАЖЛИВІШЕ — ЦЕ СИЛА

KISQALI — інгібітор CDK4/6

з **3-ма** показаннями до ТЕРАПІЇ **1-ї лінії**,
 що підтверджують дані **3-х** досліджень III ФАЗИ*

ПРЕМЕНОПАУЗА

у жінок у комбінації
 з **ІА та агоністом
 ЛГРГ** як терапія
 першої лінії

ПОСТМЕНОПАУЗА

у жінок у комбінації
 з **ФУЛВЕСТРАНТОМ**
 як терапія першої
 або другої лінії

ПОСТМЕНОПАУЗА

у жінок
 у комбінації
 з **ІА** як терапія
 першої лінії

KISQALI (KISQALI)

Склад: діюча речовина: ribociclib; 1 таблетка містить рибосіклібу сульфату, що еквівалентно рибосіклібу 200 мг. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Антинеопластичні засоби. Інгібітори протеїнази. Код АТХ L01X E42. **Клінічні характеристики.** **Показання.** Кіскалі показаний у комбінації з інгібітором ароматази або фулвестрантом для лікування жінок з місцевим поширеним або метастатичним раком молочної залози з позитивним статусом HR (рецепторів гормонів) та негативним статусом HER2 (рецептора епідермального фактора росту людини 2 типу) як початкова ендокринна терапія або для лікування жінок, які попередньо отримували ендокринну терапію. У жінок в перименопаузі або перименопаузі ендокринну терапію слід проводити у комбінації з агоністом лютеїнізуючого гормону релінінг-гормону (ЛГРГ). **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до арахісу, сої чи до будь-якої допоміжної речовини препарату. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.** Має потенціал пригнічувати активність препаратів-транспортерів Р-гр, BCRP, OATP1B1/1B3, OAT1, OAT2, MATE1 та BSEP. Рекомендується дотримуватися обережності та проводити моніторинг щодо проявів токсичності протягом одночасного лікування чутливими субстратами цих транспортерів, які мають вузький терапевтичний індекс. **Особливості застосування.** **Нейтропенія.** Залежно від ступеня тяжкості нейтропенії лікування препаратом Кіскалі може потребувати тимчасового переривання, зниження дози або припинення. **Гепатобілярна токсичність.** Перед початком лікування препаратом Кіскалі слід провести функціональні печінкові проби; контролювати функцію печінки. **Подовження інтервалу QT.** Не рекомендується застосовувати препарат Кіскалі у комбінації з тамоксифеном. Перед початком лікування слід провести ЕКГ. **Тяжкі шкірні реакції.** Повідомлялося про токсичний епідермальний некроліз. Рибосікліб може взаємодіяти з лікарськими засобами, які метаболізуються за участю CYP3A4, що може призвести до підвищення концентрації субстратів CYP3A4 у сироватці крові. Жінкам репродуктивного віку слід рекомендувати використовувати ефективні методи контрацепції протягом лікування препаратом Кіскалі та щонайменше 21 день після отримання останньої дози препарату. **Застосування у період вагітності або годування груддю.** Препарат Кіскалі не рекомендується застосовувати у період вагітності та жінкам репродуктивного віку, які не використовують засоби контрацепції.

Пацієнткам, які отримують препарат Кіскалі, не слід годувати груддю протягом щонайменше 21 дня після отримання останньої дози. **Пацієнти літнього віку.** Пацієнткам віком від 65 років корекція дози не потрібна. **Діти.** Безпека та ефективність застосування препарату Кіскалі дітям та підліткам (віком до 18 років) не встановлені. **Дозування.** Рекомендована доза становить 600 мг рибосіклібу 1 раз на добу протягом 21 дня поспіль із подальшою 7-денною перервою, що складає повний цикл 28 днів. Лікування слід продовжувати доти, доки зберігається клінічна ефективність терапії або до появи неприйнятної токсичності. Препарат Кіскалі слід застосовувати у комбінації з летрозолом у дозі 2,5 мг або іншим інгібітором ароматази, або з фулвестрантом у дозі 500 мг. При застосуванні препарату Кіскалі у комбінації з інгібітором ароматази інгібітор ароматази слід застосовувати перорально 1 раз на добу безперервно протягом 28-денного циклу. При застосуванні препарату Кіскалі у комбінації з фулвестрантом фулвестрант вводять внутрішньом'язово у 1-й, 15-й і 29-й дні, а потім – 1 раз на місяць. Лікування жінок у пре- та перименопаузальний період схваленими комбінаціями з препаратом Кіскалі повинно також включати агоністи ЛГРГ відповідно до місцевих стандартів клінічної практики. Препарат Кіскалі можна застосовувати незалежно від прийому їжі. Пацієнткам слід рекомендувати приймати дозу препарату приблизно в один і той же час кожного дня. При виникненні у пацієнта блювання після прийому препарату або у разі пропуску дози не слід приймати додаткову дозу у цей день. Наступну призначену дозу слід прийняти у звичайний час. Лікування тяжких або непереносимих побічних реакцій на препарат може вимагати тимчасового переривання лікування, зниження дози або припинення прийому Кіскалі. У зв'язку з індивідуальною варіабельністю рекомендована корекція дози не може бути оптимальною для всіх пацієнтів, тому рекомендується ретельний моніторинг щодо ознак токсичності. **Передозування.** Повідомлення про випадки передозування препаратом Кіскалі обмежені. У разі необхідності слід проводити загальну підтримувальну терапію.

Термін придатності. 3 роки. **Упаковка.** 1. По 21 таблетці у блистері, по 3 блистери у картонній коробці. 2. По 21 таблетці у блистері, по 3 блистери у картонній коробці, по 3 коробки у картонній коробці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Важливо.** Інформація представлена у скороченому вигляді, перед призначенням лікарського засобу слід ознайомитись із **повною інструкцією для медичного застосування препарату КІСКАЛІ. Реєстраційне посвідчення** № UA/18157/01/01. Наказ МОЗ України № 1910 від 19.08.2020.

1. Tripathy D. et al. Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018; 19(7): 904-915.

2. Slamon DJ. et al. Phase III Randomized Study of Ribociclib and Fulvestrant in Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: MONALEESA-3. *J Clin Oncol.* 2018; 36(24): 2465-2472.

3. Hortobagyi G.N. et al. Updated results from MONALEESA-2, a phase III trial of first-line ribociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer. *Ann Oncol.* 2018 Jul 1; 29(7): 1541-1547. Erratum in: *Ann Oncol.* 2019 Nov 1; 30(11): 1842.

* MONALEESA-7: Під час лікування якість життя зберігалася від початку лікування до 17-го циклу в обох групах; у циклах 18-28 у групі КІСКАЛІ* зазначили покращення якості життя без попередньої ГТ, у групі плацебо — погіршення. Істотних розбіжностей медіани ЧДП загального стану здоров'я / якості життя на >10% не зазначили (BP = 0,759 (95% ДІ: 0,561-1,028)). Під час прогресування захворювання або завершення лікування загальна якість життя без попередньої ГТ погіршилася в обох групах.

MONALEESA-3: **Перша лінія терапії** (де пово або прогресування > 12 міс після завершення (нео)ад'ювантної ГТ). **Друга лінія терапії** (1 попередня лінія ГТ для лікування мРМЗ) і **застосування в пацієнтів із рецидивом на фоні ад'ювантної терапії** (прогресування < 12 міс без ГТ для лікування мРМЗ). Під час лікування якість життя зберігалася від початку лікування та була подібною в обох групах. Істотних розбіжностей медіани ЧДП загального стану здоров'я / якості життя на >10% не зазначили (BP = 0,795 (95% ДІ: 0,602-1,050)). Під час прогресування захворювання або завершення лікування загальна якість життя погіршилася в обох групах.

MONALEESA-2: Під час лікування якість життя зберігалася від початку лікування та була подібною в обох групах. Істотних розбіжностей медіани ЧДП загального стану здоров'я / якості життя на >10% не зазначили (BP = 0,944 (95% ДІ: 0,720-1,237)). Під час прогресування захворювання або завершення лікування загальна якість життя погіршилася в обох групах.

BP – відношення ризиків; ДІ – довірчий інтервал; ГТ – гормональна терапія; ЧДП – час до погіршення.

Ця інформація призначена виключно для фахівців сфери охорони здоров'я. Зміст цих матеріалів, на момент їх підготовки, є достовірним. Дані про конкурентну продукцію засновані на інформації, яка наявна у відкритому доступі. Ця інформація підлягає розповсюдженню в місцях проведення медичних та/або фармацевтичних виставок, семінарів, конференцій та інших схожих заходів, або прямий (безпосередній) передачі професіоналам сфери охорони здоров'я. Розповсюдження інформації будь-якими іншими способами, що надають доступ до неї невизначеному колу осіб (широкій громадськості), заборонено. Матеріал підготовлено у відповідності до вимог локального законодавства, а також внутрішньої політики та процедур груп компаній «Новартіс».

Зображення не є зображенням реального пацієнта.

Ви можете повідомити про побічні реакції та/або відсутність ефективності лікарського засобу КІСКАЛІ® представника заявника за номером телефону: +38 (044) 389-39-33; e-mail: drugs_safety.ukraine@novartis.com; www.sandoz.ua.

Представництво компанії «Новартіс Фарма Сервісез АГ» в Україні. Адреса: 04073, м. Київ, пр-т Степана Бандери, 28А (літера Г). Тел.: +38 (044) 389 39 30, факс: +38 (044) 389 39 33.