

Dôležité informácie o liečbe Exferanou (deferasirox)

Príručka pre lekára

Pred predpísaním lieku si pozorne prečítajte túto príručku.

Indikácie¹

Chronické preťaženie železom spôsobené transfúziami

Exferana je indikovaná na liečbu chronického preťaženia železom spôsobeného častými krvnými transfúziami (≥ 7 ml/kg/mesiac erytrocytového koncentrátu) u pacientov s beta-talasémiou major vo veku 6 rokov a starších.

Exferana je tiež indikovaná na liečbu chronického preťaženia železom spôsobeného krvnými transfúziami, keď liečba deferoxamínom je kontraindikovaná alebo nevhodná u nasledujúcich skupín pacientov:

- U pacientov s beta-talasémiou major s preťažením železom spôsobeným častými transfúziami krvi (≥ 7 ml/kg/mesiac erytrocytového koncentrátu) vo veku 2 až 5 rokov
- U pacientov s beta-talasémiou major s preťažením železom spôsobeným zriedkavými krvnými transfúziami (< 7 ml/kg/mesiac erytrocytového koncentrátu) vo veku 2 rokov a starších
- U pacientov s inými druhmi anémií vo veku 2 rokov a starších

Talasémia nezávislá od transfúzií

Exferana je tiež indikovaná na liečbu chronického preťaženia železom, ktoré si vyžaduje chelatačnú liečbu, ak je liečba deferoxamínom kontraindikovaná alebo nevhodná u pacientov s talasemickými syndrómami nezávislými od transfúzií vo veku 10 rokov a starších.

Kontraindikácie¹

- Exferana je kontraindikovaná u pacientov s precitlivosťou na účinnú látku alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok
- Exferana je kontraindikovaná na použitie v kombinácii s liečbou inými chelátormi železa, pretože bezpečnosť takýchto kombinácií nebola stanovená
- Exferana je kontraindikovaná u pacientov s odhadovaným klírensom kreatinínu < 60 ml/min
- Exferana sa neskúmala u pacientov s poruchou funkcie obličiek a je kontraindikovaná u pacientov s odhadovaným klírensom kreatinínu < 60 ml/min.



Začatie liečby Exferanou

Pred začatím liečby

Vyšetrenia pred liečbou ¹	
Test	Pred liečbou
SF	✓
LIC ^a	✓
Kreatinín v sére	2x
CrCl a/alebo plazmatický cystatín C	✓
Proteinúria	✓
Sérová aminotransferáza	✓
Bilirubin	✓
Alkalická fosfatáza	✓
Vyšetrenie sluchu	✓
Oftalmologické vyšetrenie	✓
Telesná hmotnosť, výška	✓
Pohlavný vývoj (pediatrickí pacienti)	✓

ALT, alanínaminotransferáza; AST, aspartátaminotransferáza; CrCl, klírens kreatinínu; LIC, koncentrácia železa v pečeni; SF - sérový feritín.

^a Pre pacientov s talasémiou nezávislou od transfúzií (NTDT): Sledovať preťaženie železom pomocou LIC. U pacientov s NTDT, LIC je preferovaná metóda stanovenia preťaženia železom a má sa používať vždy, ak je dostupná. Počas chelatačnej liečby je potrebné postupovať opatrne, aby sa minimalizovalo riziko nadmernej chelatacie u všetkých pacientov.¹



Lieková forma a spôsob podávania

Existujú tri sily filmom obalených tabliet Exferany:

- Filmom obalené tablety: 90 mg, 180 mg a 360 mg.

Filmom obalené tablety Exferana

Liekové sily:
90 mg
180 mg
360 mg
(oválne, modré
tablety)

Môžu sa užívať nalačno alebo s ľahkým jedlom.
Tablety sa majú prehltnúť celé a zapíť trochou vody.
Pacientom, ktorí nie sú schopní prehltnúť tablety celé, možno filmom obalené tablety Exferany rozdrviť a podávať vsypané do mäkkého jedla (napr. jogurt alebo jablkové pyré).





Dávkovanie u pacientov s chronickým preťažením železom spôsobeným transfúziami

- Odporúčaná počiatočná dávka: 14 mg/kg/deň telesnej hmotnosti¹
- Dávky >28 mg/kg/deň sa neodporúčajú¹
- Pravidelne monitorujte svojich pacientov

Počiatočná dávka Exferany a úprava dávky pre pacientov s preťažením železom spôsobeným transfúziami¹

ZAČNITE liečbu Exferanou	ZVÝŠUJTE DÁVKU ak je potrebné na dosiahnutie cieľovej hodnoty SF ^a	ZNIŽUJTE DÁVKU aby sa zabránilo nadmernej chelatacii	PRERUŠTE Zvážte prerušenie po dosiahnutí cieľovej hodnoty SF
14 mg/kg telesnej hmotnosti denne (odporúčaná počiatočná dávka) 20 U (~100 ml/kg) PRBC alebo SF >1000 µg/l	Postupne zvyšujte o 3,5 až 7 mg/kg/deň	Postupne znižujte o 3,5 až 7 mg/kg/deň pri SF=500-1000 µg/l, alebo pozorne sledujte renálne a hepatálne funkcie a hladinu sérového feritínu	SF trvalo <500 µg/l
7 mg/kg telesnej hmotnosti denne <7 ml/kg/mesiac PRBC (~ <2 jednotky/mesiac pre dospelého)	Postupne zvyšujte o 3,5 až 7 mg/kg/deň		
21 mg/kg telesnej hmotnosti denne >14 ml/kg/mesiac PRBC (~ >4 jednotky/mesiac pre dospelého)	Postupne zvyšujte o 3,5 až 7 mg/kg/deň Zvážte alternatívne možnosti liečby, ak nie sú uspokojivé výsledky kontroly pri dávkach >28 mg/kg/deň	Postupne znižujte o 3,5 až 7 mg/kg/deň, ak je SF trvalo <2500 µg/l a vykazuje časom klesajúci trend, alebo pozorne monitorujte renálne a hepatálne funkcie a hladinu sérového feritínu	
Pacienti, ktorí sú už dobre kontrolovaní na liečbe deferoxamínom Zvážte počiatočnú dávku Exferany, ktorá je číselne jedna tretina dávky deferoxamínu	Postupne zvyšujte o 3,5 až 7 mg/kg/deň, ak je dávka <14 mg/kg telesnej hmotnosti denne a nedosiahla sa dostatočná účinnosť	Postupne znižujte o 3,5 až 7 mg/kg/deň ak je SF trvalo <2500 µg/l, a vykazuje časom klesajúci trend, alebo pozorne monitorujte renálne a hepatálne funkcie a hladinu sérového feritínu	

PRBC, balenie erytrocytového koncentrátu; U, jednotky.

^a O zvýšení dávky by sa malo uvažovať len vtedy, ak pacient liek dobre znáša.

Preťaženie železom spôsobené transfúziami u pediatrických pacientov¹

- Odporúčania pre dávkovanie u pediatrických pacientov vo veku 2 až 17 rokov s preťažením železom spôsobeným transfúziami sú rovnaké ako u dospelých pacientov.
- Odporúča sa monitorovať sérový feritín každý mesiac, aby bolo možné posúdiť reakciu pacienta na liečbu a minimalizovať riziko nadmernej chelatácie
- U pediatrických pacientov sa pri výpočte dávky musí zohľadňovať zmena telesnej hmotnosti počas rastu
- U detí s preťažením železom spôsobeným transfúziami vo veku 2 až 5 rokov je expozícia nižšia ako u dospelých. Táto veková skupina preto môže vyžadovať vyššie dávky, ako sú potrebné u dospelých. Počiatočná dávka by však mala byť rovnaká ako u dospelých, po ktorej by mala nasledovať individuálna titrácia



Dávkovanie u pacientov s talasémiou nezávislou od transfúzií (NTDT)

- Odporúčaná počiatočná dávka: 7 mg/kg/deň telesnej hmotnosti¹
- Dávky >14 mg/kg/deň sa neodporúčajú¹
- U pacientov s NTDT¹ sa odporúča iba jeden liečebný cyklus s Exferanou
- Pravidelne monitorujte svojich pacientov

Počiatočná dávka Exferany a úprava dávky pre pacientov s talasémiou nezávislou od transfúzie¹

ZAČNITE liečbu	ZVYŠUJTE DÁVKU ak je to potrebné na dosiahnutie cieľovej hodnoty SF ^{a,b}	ZNIŽUJTE DÁVKU na vyhnutie sa nadmernej chelatacii	UKONČITE liečbu po dosiahnutí cieľovej hodnoty SF
7 mg/kg/deň	Postupne zvyšujte o 3,5 až 7 mg/kg/deň	Znížte dávku na 7 mg/kg/deň alebo menej, alebo pozorne monitorujte renálne a hepatálne funkcie a hladinu sérového feritínu	Nie sú k dispozícii žiadne údaje o opätovnej liečbe pacientov, u ktorých sa znova naakumuluje po dosiahnutí uspokojivej hladiny železa v tele, a preto nie je možné odporučiť opätovnú liečbu
LIC $\geq$ 5 mg Fe/g dw ALEBO SF trvalo >800 μ g/l	LIC $\geq$ 7 mg Fe/g dw ALEBO SF trvalo >2000 μ g/l	LIC < 7 mg Fe/g dw ALEBO SF trvalo $\leq$ 2000 μ g/l	CIEĽ LIC < 3 mg Fe/g dw ALEBO SF trvalo >300 μ g/l

dw, suchá hmotnosť; LIC, koncentrácia železa v pečeni; SF, sérový feritín.

^a Dávky vyššie ako 14 mg/kg/deň sa u pacientov s NTDT neodporúčajú. U pacientov, u ktorých nebola hodnotená LIC a SF je $\leq$ 2000 μ g/l, by dávkovanie nemalo prekročiť 7 mg/kg.

^b O zvýšení dávky by sa malo uvažovať len vtedy, ak pacient liek dobre znáša.

Pediatrickí pacienti s NTDT¹

U pediatrických pacientov by dávkovanie nemalo prekročiť 7 mg/kg/deň. LIC je potrebné monitorovať každé 3 mesiace, keď je SF ≤ 800 $\mu\text{g/l}$, aby sa zabránilo nadmernej chelatácii.¹

UPOZORNENIE: Údaje o použití u detí s NTDT sú veľmi obmedzené. Z tohto dôvodu musí byť liečba Exferanou dôsledne monitorovaná, aby sa zachytili nežiaduce účinky a aby sa sledovala záťaž železom v pediatrickej populácii. U pacientov s NTDT sa odporúča iba jeden liečebný cyklus. Okrem toho je pred podaním Exferany (deferasirox) u detí s výrazným preťažením železom v dôsledku NTDT je potrebné brať na vedomie, že následky dlhodobej expozície u takýchto pacientov nie sú v súčasnosti známe.



Dôvody na prerušenie liečby Exferanou¹

Dôvod	Podmienky prerušenia liečby
SF	Trvalo <500 µg/l (pri preťažení železom spôsobeným transfúziami) alebo <300 µg/l (pri NTDT syndrónoch)
Kreatinín v sére/ Klírens kreatinínu	Dospelí a deti: po znížení dávky, ak sérový kreatinín zostáva >33 % nad východiskovou hodnotou a/alebo CrCl <LLN (90 ml/min) - tiež odošlite pacienta k nefrológovi a zvážte biopsiu
Proteinúria	Pretrvávajúca abnormalita - odošlite pacienta k nefrológovi a zvážte biopsiu
Tubulárne markery	Abnormality v hladinách tubulárnych markerov a/alebo ak je to klinicky indikované - odošlite pacienta k nefrológovi a zvážte biopsiu (zvážte aj zníženie dávky)
Sérová aminotransferáza	Pretrvávajúce a progresívne zvyšovanie pečenejových enzýmov
Metabolická acidóza	Rozvoj metabolickej acidózy
SJS, TEN, DRESS, alebo akýkoľvek iný SCAR	Podozrenie na akúkoľvek závažnú kožnú nežiaducu reakciu (SCAR): okamžite ukončíte liečbu a nenasadzujte ju znovu
Reakcie z precitlivenosti (napr. anafylaxia, angioedém)	Výskyt reakcie: ukončíte a začnete primeranú liečbu. Nenasadzujte znovu liečbu pacientom, u ktorých sa vyskytla reakcia z precitlivenosti, pre riziko anafylaktického šoku
Zrak a sluch	Poruchy zraku alebo sluchu (zvážte aj zníženie dávky)
Nevysvetliteľná cytopénia	Rozvoj nevysvetliteľnej cytopénie

DRESS, lieková reakcia s eozinofíliou a systémovými príznakmi; LLN, dolná hranica normy; SCAR, závažná kožná nežiaduca reakcia; SJS, Stevensov-Johnsonov syndróm; TEN, toxická epidermálna nekrolýza.



Odporúčania pre monitoring pacientov pred a počas liečby Exferanou¹

	Počiatočné vyšetrenie	Prvý mesiac po začatí liečby Exferanou alebo po úprave dávky	Mesačne	Každé 3 mesiace	Ročne
SF	✓		✓		
LIC ^a	✓			✓ (iba u pediatrických pacientov, ak je SF ≤800 µg/l)	
Kreatinín v sére	2x	Týždenne (Počas prvého mesiaca po úprave dávky majú byť kontroly robené každý týždeň)	✓		
Klírens kreatinínu a/alebo plazmatický cystatín C	✓	Týždenne (Počas prvého mesiaca po úprave dávky majú byť kontroly robené každý týždeň)	✓		
Proteinúria	✓		✓		
Sérové aminotransferázy, bilirubín, alkalická fosfatáza	✓	Každé 2 týždne	✓		
Telesná hmotnosť, výška	✓				✓
Sluchové/of-talmologické vyšetrenie (vrátane fundoskopie)	✓				✓
Pohlavný vývoj (u pediatrických pacientov)	✓				✓

^a Pre pacientov s talasémiou nezávislou od transfúzií (NTDT): Kontrolujte preťaženie železom pomocou LIC. Pre pacientov s NTDT, LIC je preferovanou metódou stanovenia preťaženia železom a mala by sa používať vždy, keď je k dispozícii. Počas chelatačnej liečby buďte u všetkých pacientov opatrní, aby sa minimalizovalo riziko nadmernej chelatacie.

Výsledky vyšetrení sérového kreatinínu, CrCl, plazmatického cystatínu C, proteinúrie, SF, pečenej transaminázy, bilirubínu a alkalického fosfatázy je potrebné zaznamenávať a pravidelne hodnotiť ich vývoj. Výsledky by sa mali zaznamenať aj do zdravotnej dokumentácie pacienta spolu s východiskovými hladinami všetkých vyšetrení pred liečbou.



Obličkový bezpečnostný profil¹

Zistenia z klinických skúšaní

Parametre merané v klinických štúdiách¹

Do klinických štúdií s deferasiroxom boli zaradení len pacienti so sérovým kreatinínom v normálnom rozmedzí pre ich vek a pohlavie. Individuálna východisková hodnota sérového kreatinínu sa vypočítala ako priemer dvoch (a u niektorých pacientov troch) hodnôt sérového kreatinínu pred liečbou. Priemerný variačný koeficient týchto dvoch alebo troch meraní pred liečbou u pacienta bol približne 10 %.¹ Preto sa pred začatím liečby deferasiroxom odporúča opakovať vyšetrenia sérového kreatinínu. Počas liečby bol sérový kreatinín monitorovaný mesačne a v prípade potreby bola upravená dávka vo vzťahu k zvýšeniu sérového kreatinínu tak, ako je uvedené nižšie.

Výsledky základných jednoročných štúdií¹

Približne u 36% pacientov sa počas klinických štúdií vyskytlo zvýšenie sérového kreatinínu o $>33\%$ v ≥ 2 po sebe nasledujúcich prípadoch, niekedy nad hornú hranicu normy. Súviselo to s dávkou. Asi u dvoch tretín pacientov vykazujúcich zvýšenie sérového kreatinínu došlo k poklesu pod 33 % hladiny bez úpravy dávky. U zostávajúcej tretiny zvýšenie sérového kreatinínu nie vždy zodpovedalo zníženiu dávky alebo prerušeniu dávky. V niektorých prípadoch bola po znížení dávky pozorovaná iba stabilizácia hodnôt sérového kreatinínu.

Monitorovanie kreatinínu v sére a CrCl¹

Pred začatím liečby sa odporúča opakovane vyšetriť kreatinín v sére. **Sérový kreatinín, CrCl** (napr. stanovený vzorcom podľa Cockcrofta-Gaulta u dospelých a podľa Schwartzu u detí) a/alebo hodnoty plazmatického cystatínu C **je potrebné monitorovať pred liečbou, týždenne počas prvého mesiaca po začatí alebo zmene liečby Exferanou a potom raz mesačne.**

Metódy stanovenia CrCl¹

Na upresnenie uvádzame krátky prehľad metód na stanovenie CrCl u dospelých a detí pri predpisovaní Exferany.

Dospelí

Po zvolení metódy nezamieňajte vzorce.

Vzorec Cockcrofta-Gaulta²

Vzorec Cockcrofta-Gaulta odhaduje CrCl z hodnôt kreatinínu a hmotnosti pacienta.

Vzorec uvádza CrCl v ml/min.

$$\text{Klírens kreatinínu} = \frac{(140 - \text{vek}) \times \text{hmotnosť (kg)}}{72^a \times \text{kreatinín v sére (mg/100 ml)}}$$

U žien sa klírens kreatinínu násobí 0,85.

Rovnica CKD-EPI^{3,4}

V bežnej praxi a z pohľadu verejného zdravotníctva sa v severnej Amerike, Európe a Austrálii uprednostňuje používanie rovnice CKD-EPI a všade sa používa na porovnanie nových rovníc.

Glomerulárna filtrácia (GFR) = $141 \times \min(\text{Scr}/\kappa, 1)^a \times \max(\text{Scr}/\kappa, 1)^{-1,209} \times 0,993^{\text{Vek}} \times 1,018$ [u žien] $\times 1,159$ [u černochovcov], kde Scr je kreatinín v sére, κ je 0,7 pre ženy a 0,9 pre mužov, a je -0,329 pre ženy a -0,411 pre mužov, min označuje minimum Scr/ κ alebo 1 a max označuje maximum Scr/ κ alebo 1.

Deti

Schwartzov vzorec⁵

$$\text{Klírens kreatinínu (ml/min)} = \frac{(\text{konštanta}^b \times \text{výška (cm)})}{\text{kreatinín v sére (mg/dl)}}$$

CKD-EPI, Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration.

^a Ak sa sérový kreatinín uvádza v mmol/l namiesto v mg/dl, konštanta má byť 815 namiesto 72.

^b U detí a dospievajúcich dievčat je konštanta 0,55 alebo 0,70 u dospievajúcich chlapcov.

Monitorovanie obličiek a postup

Znížte dávku o 7 mg/kg/deň, ak sa zvýši sérový kreatinín

- Dospelí: >33 % nad východiskovú hodnotu a CrCl <LLN (90 ml/min) na dvoch po sebe nasledujúcich návštevách
- Deti: buď > ULN podľa veku, alebo CrCl klesne na <LLN (<90 ml/min) na dvoch po sebe nasledujúcich návštevách a nemožno to pripísať iným príčinám

Dospelí a deti: Prerušte liečbu po znížení dávky, ak

- Kreatinín v sére zostáva >33 % nad východiskovou hodnotou a/alebo
- CrCl <LLN (<90 ml/min)

Monitorujte renálne tubulárne funkcie obličiek v prípade, že je prítomná

- Proteinúria (vyšetrenie by sa malo vykonať pred liečbou a potom každý mesiac)
- Glykozúria u nediabetikov a nízke hladiny draslíka, fosforečnanu, horčíka alebo urátu v sére, fosfatúria, aminoacidúria (monitorovať podľa potreby)
- Zvážte zníženie dávky alebo jej prerušenie, ak sa vyskytnú abnormality
- Renálna tubulopatia bola hlásená najmä u detí a dospelievajúcich s beta-talasémiou liečenou deferasiroxom

Odošlite pacienta k nefrológovi a zvážte **biopsiu obličiek**

- Ak je sérový kreatinín výrazne zvýšený a ak sa zistila iná abnormalita (napr. proteinúria, príznaky Fanconiho syndrómu) napriek zníženiu dávky alebo prerušeniu liečby.

Pacienti s už existujúcim ochorením obličiek a pacienti, ktorí dostávajú lieky, ktoré znižujú funkciu obličiek, môžu byť vystavení väčšiemu riziku komplikácií. U pacientov, u ktorých sa objaví hnačka alebo vracanie je potrebné dôsledne udržiavať dostatočnú hydratáciu.

Pediatrickí pacienti s talasémiou môžu byť vystavení väčšiemu riziku renálnej tubulopatie (najmä metabolickej acidóze).

Zvážte hyperamonemickú encefalopatiu a včasné meranie hladiny amoniaku, ak sa u pacientov počas liečby Exferanou, najmä u detí, objavujú nevysvetliteľné zmeny mentálneho stavu.



Hepatálny bezpečnostný profil

Výšetrenie funkcie pečene

U pacientov liečených deferasiroxom boli pozorované zvýšené hodnoty hepatálnych testov

- Postmarketingové prípady hepatálneho zlyhania, niekedy fatálne, boli hlásené u pacientov liečených deferasiroxom
- Väčšina hlásení hepatálneho zlyhania sa týkala pacientov s významnými ochoreniami vrátane už existujúcej cirhózy pečene
- Úlohu deferasiroxu ako prispievajúceho alebo priťažujúceho faktora však nemožno vylúčiť

Sledujte sérové transaminázy, bilirubín a alkalickú fosfatázu pred začatím liečby, každé 2 týždne počas prvého mesiaca a potom každý mesiac

- Prerušte liečbu, ak sa zistí pretrvávajúce a progresívne zvyšovanie hladín sérových transamináz

Odporúčania pri poruchách funkcie pečene

Exferana sa neodporúča u pacientov s už existujúcim závažným poškodením pečene (Childova-Pughova trieda C)

U pacientov s miernou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova trieda B)

- Dávka by sa mala výrazne znížiť a následne postupne zvyšovať po hranicu 50 % a Exferanu je potrebné u týchto pacientov používať opatrne
- Hepatálne funkcie je potrebné u všetkých pacientov monitorovať pred liečbou, každé 2 týždne počas prvého mesiaca a potom každý mesiac

Farmakokinetika deferasiroxu nebola ovplyvnená až do 5-násobku hornej hranice normálnej hodnoty hladiny pečeňových transamináz.

Zvážte hyperamoniemickú encefalopatiu a včasné meranie hladín amoniaku, ak - sa u pacientov počas liečby deferasiroxom, najmä u detí, objavujú nevysvetliteľné zmeny mentálneho stavu.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na:

Štátny ústav pre kontrolu liečiv

Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie

Kvetná 11, 825 08 Bratislava

tel.: + 421 2 507 01 206

e-mail: neziaduce.ucinky@sukl.sk.

Tlačivo na hlásenie podozrenia na nežiaduci účinok lieku je na webovej stránke www.sukl.sk v časti Bezpečnosť liekov/Hlásenie podozrení na nežiaduce účinky liekov.

Formulár na elektronické podávanie hlásení: <https://portal.sukl.sk/eskadra/>.

Hlásením podozrení na nežiaduce účinky prispievate k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

Podozrenia na nežiaduce účinky môžete hlásiť aj spoločnosti

Vipfarm Slovakia s.r.o, Čajakova 18, 811 05 Bratislava, e-mail:

farmakovigilancia@vipfarm.sk, tel.: +421 2 32 10 14 80.

Odkazy:

1. Filmom obalené tablety Exferana (deferasirox): Súhrn charakteristických vlastností lieku EÚ.
2. Cockcroft DW, Gault MH. Nefrón. 1976;16(1): 31-41.
3. Earley A, Miskulin D, Lamb EJ, Levey AS, Uhlig K. Ann Intern Med. 2012;156(11):785-795.
4. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al; for the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI). Ann Intern Med.2009;150(9):604-612.
5. Schwartz GJ, Brion LP, Spitzer A. Pediatr Clin North Am. 1987;34(3):571-590.

Vipfarm Slovakia s.r.o.,
Čajakova 18, 811 05 Bratislava,
e-mail: farmakovigilancia@vipfarm.sk,
tel.: +421 2 32 10 14 80.

