

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ВПРІВ (VPRIV)

Склад:

діюча речовина: velaglucerase alfa;

1 флакон містить 400 ОД велаглюцерази альфа;

допоміжні речовини: сахароза; натрію цитрат, дигідрат; лимонна кислота, моногідрат; полісорбат 20.

Лікарська форма. Порошок для розчину для інфузій.

Основні фізико-хімічні властивості: білий або білуватий порошок.

Після розведення – прозорий або злегка опалесцентний безбарвний розчин.

Фармакотерапевтична група. Препарати для лікування захворювань травного тракту і порушень обміну речовин. Ферменти.

Код АТХ А16А В10.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Хвороба Гоше являє собою аутосомне рецесивне захворювання, викликане мутацією гена глюкоцереброзидази, наслідком чого є недостатність лізосомального ферменту бета-глюкоцереброзидази. У пацієнтів з хворобою Гоше глюкоцереброзид прогресивно накопичується в макрофагах, призводячи до клітинного перенасичення, росту пінистих клітин або клітин Гоше.

Захворювання належить до групи лізосомальних хвороб накопичення, клінічні прояви якого зумовлені розподілом клітин Гоше в органах та тканинах і включають розвиток органомегалії, деформацій та аномалій кісток скелету, кісткових криз, а іноді до вираженої анемії та тромбоцитопенії.

Велаглюцераза альфа – форма ферменту, отримана на лінії клітин людини за допомогою технології активації генів. Молекулярна маса мономера становить близько 63 кДа. Велаглюцераза – глікопротеїн, що включає 497 амінокислоти і містить 5 N-пов'язаних глікозилізованих ділянок, чотири з яких заповнені глікозаміногліканами з високим вмістом манози. Манозні залишки дають змогу ферменту специфічно зв'язуватись з манозними рецепторами на клітинній поверхні, що призводить до клітинної інтерналізації ферменту, націленого на внутрішньоклітинні лізосоми, і подальшого катаболізму накопиченого глюкоцереброзиду.

Прийом велаглюцерази альфа заміщає бета-глюкоцереброзидазу, функцією якої є катаболізм глюкоцереброзиду з утворенням глюкози та кераміду у лізосомах, зменшує кількість накопиченого глюкоцереброзиду та покращує патофізіологічний прояв хвороби Гоше типу I: збільшується концентрацію гемоглобіну та загальне число тромбоцитів, зменшує об'єм печінки та селезінки.

Клінічна ефективність та безпека

Дослідження лікування хворих, які раніше не застосовували препарат

Дослідження 025 – відкрите 9-місячне дослідження за участю 12 дорослих (≥ 18 років) пацієнтів, які раніше не застосовували ензимну замісну терапію (тобто не перебували на ній хоча б за 12 місяців до початку дослідження). Впрів був початково призначений 3 пацієнтам у дозуванні у зростаючому порядку (15, 30, 60 ОД/кг), лікування інших 9 розпочали з 60 ОД/кг.

Від початку лікування спостерігали клінічно значуще збільшення концентрації гемоглобіну та загального числа тромбоцитів вже після 3 місяців, зменшення об'ємів печінки та селезінки відбулося після 6 ти 9 місяців відповідно.

10 пацієнтів, які закінчили дослідження 025, взяли участь у відкритому розширеному дослідженні (025EXT), 8 з яких його завершили. Після як мінімум 12 місяців продовження лікування Впрівом, всім пацієнтам було зменшено дозу з 60 до 30 ОД/кг після досягнення хоча б 2 з 4 терапевтичних цілей «Року 1» ензимної замісної терапії хвороби Гоше I типу. Пацієнти отримували дози, що варіювалися від 30 до 60 ОД/кг (середня доза 35 ОД/кг) 1 раз на два тижні протягом 84 місяців (7 років). Стійка клінічна активність була продемонстрована протягом лікування у вигляді покращення концентрації гемоглобіну, загального числа тромбоцитів та зменшення об'єму печінки та селезінки.

Покращення середнього Z-показника поперекового відділу хребта та щільності кісткового матеріалу шийки стегна спостерігали вже на 24 (0,4; 95 % CI 0,1, 0,7) та 33 місяці (0,4; 95 % CI 0,2, 0,6) відповідно. Після 7 років лікування середній рівень покращення Z-показників відносно початкових даних був 0,7 (95 % CI 0,4, 1,0) для поперекового відділу та 0,5 (95 % CI 0,2, 0,7) для шийки стегна. Жодного з пацієнтів не класифікували за жорсткішою системою ВООЗ за параметром щільності кісток відносно початкових даних.

Дослідження 032 – 12-місячне, рандомізоване, подвійне, сліпе дослідження з паралельною групою дослідження ефективності у 25 пацієнтів віком від 2 років, які раніше не застосовували замісну ензимну терапію (тобто не практикували її як мінімум за 30 місяців до початку дослідження). Пацієнти також повинні були мати пов'язані з хворобою Гоше анемію та тромбоцитопенію чи органомегалію. Пацієнти рандомізовано отримували Впрів у дозі 45 ОД/кг (N=13) чи 60 ОД/кг (N=12) 1 раз на два тижні.

Введення велаглуцерази альфа у дозі 60 ОД/кг внутрішньовенно 1 раз у два тижні продемонструвало клінічно значуще збільшення середньої концентрації гемоглобіну (+2,4 г/дл), загальної кількості тромбоцитів ($+50,9 \times 10^9/\text{л}$) порівняно з початковими даними, об'єм печінки зменшився з 1,46 до 1,22 раза порівняно з нормальним (в середньому на 17 %), об'єм селезінки зменшився з 14,0 до 5,75 раза (в середньому на 50 %). При введенні 45 ОД/кг спостерігали значущі збільшення концентрації гемоглобіну (+2,4 г/дл), загального числа тромбоцитів ($+40,9 \times 10^9/\text{л}$) порівняно з початковими значеннями, об'єм печінки зменшився з 1,40 до 1,24 раза порівняно з нормальним (в середньому на 6 %), об'єм селезінки зменшився з 14,5 до 9,50 раза (в середньому на 40 %).

Дослідження 039 – 9-місячне, рандомізоване, подвійне, сліпе дослідження відсутності меншої ефективності, із застосуванням активного препарату порівняння – іміглуцерази з паралельною групою дослідження ефективності, в якому брали участь 34 пацієнти віком від 2 років, які раніше не застосовували замісну ензимну терапію (тобто не практикували її, як мінімум, за 12 місяців до початку дослідження). Пацієнти також повинні були мати пов'язані з хворобою Гоше анемію та тромбоцитопенію чи органомегалію. Пацієнти отримували 60 ОД/кг (N=17) препарату Впрів або 60 ОД/кг (N=17) іміглуцерази 1 раз на два тижні.

Середній абсолютний показник збільшення порівняно з початковим значенням для концентрації гемоглобіну був 1,624 г/дл ($\pm 0,223$ SE) протягом 9 місяців лікування препаратом Впрів. Доведено, що дане підвищення концентрації гемоглобіну було клінічно та статистично не гірше за ефект іміглуцерази (середній показник зміни порівняно з початковою точкою за 9 місяців [Впрів – іміглуцераза]: 0,135 г/дл. Статистично значущі відмінності між препаратом Впрів та іміглуцеразою щодо зміни загального числа тромбоцитів, об'єму печінки та селезінки протягом 9 місяців лікування відсутні, а також часу першої реакції гемоглобіну (визначається як збільшення на 1 г/дл від початкової точки).

Дослідження за участю пацієнтів, що змінили лікування іміглуцеразою на лікування препаратом Впрів

Дослідження 034 – 12-місячне, відкрите дослідження безпеки за участю 40 пацієнтів віком від 2 років, які отримували іміглюцеразу у дозах від 15 до 60 ОД/кг протягом як мінімум 30 місяців без перерв. Доза мала бути стабільною хоча б останні 6 місяців до початку дослідження. Впрів вводився у такій же дозі та режимі, як і іміглюцераза. Зміни концентрації гемоглобіну та загальної кількості тромбоцитів розраховувались як зміни порівняно з початковими даними, які визначались наприкінці лікування іміглюцеразою. Пацієнтам, що отримували менше ніж 15 ОД/кг іміглюцерази, призначали 15 ОД/кг препарату Впрів.

У пацієнтів, які змінили лікування іміглюцеразою на лікування препаратом Впрів, показники концентрації гемоглобіну та загального числа тромбоцитів зберігались на терапевтичному рівні протягом 12 місяців лікування.

Дослідження 058 – відкрите клінічне дослідження безпеки за участю 211 пацієнтів, включаючи 205 пацієнтів, які раніше застосовували іміглюцеразу, та 6 пацієнтів, які раніше не отримували лікування. Вік 57 пацієнтів був від 65 років (56 з яких попередньо приймали іміглюцеразу). Пацієнтам, які раніше приймали іміглюцеразу, призначали інфузії препарату Впрів 1 раз на два тижні такої ж сили дії, як і іміглюцераза, від 15 до 60 ОД/кг.

Пацієнти, які попередньо застосовували іміглюцеразу, отримали в середньому 8 інфузій Впріву в середньому протягом 15,1 тижнів. Профіль безпеки у цих пацієнтів був подібним тому, який спостерігали протягом клінічних досліджень. Лише у 1 зі 163 пацієнтів спостерігали утворення антитіл до велаглюцерази альфа протягом дослідження.

Середній показник концентрації гемоглобіну та загального числа тромбоцитів у пацієнтів, які раніше приймали іміглюцеразу, підтримувався протягом дослідження та залишався у межах вихідних інтервалів.

Розширене дослідження 044

Всі 95 пацієнтів (73 дорослих та 22 дітей), які брали участь у дослідженнях 032, 034 та 039, продовжили відкрите розширене дослідження. 57 пацієнтів раніше не отримували лікування. Всі пацієнти отримували замісну ензимну терапію хоча б 2 роки та перебували під наглядом в середньому протягом 4,5 років (мінімум 2,3 роки, максимум 5,8 року).

В цьому дослідженні концентрація гемоглобіну, загальне число тромбоцитів, об'єм печінки та селезінки визначались після 24 місяців лікування. Результати представлені у таблиці.

Таблиця 1: Результати після 24 місяців – Зміни відносно початкової точки. Дослідження 044 популяції призначеного лікування.

Клінічні параметри	Загальна група пацієнтів, які приймали Впрів (N=39) - Середня зміна відносно початкового значення (95% CI)	Пацієнти, які приймали іміглюцеразу протягом 9 місяців, потім Впрів протягом 15 місяців (N=16) - Середня зміна відносно початкового значення (95% CI)	Пацієнти, які змінили довготривале лікування іміглюцеразою на терапію Впрів (N=38) - Середня зміна відносно початкового значення (95% CI)
Концентрація гемоглобіну (г/дл)	2,75 (2,28; 3,22)	2,00 (1,25; 2,75)	-0,05 (-0,34; 0,25)
Загальне число тромбоцитів (x 10 ⁹ /л)	87,85 (72,69; 103,00)	160,94 (117,22; 204,66)	9,03 (-2,60; 20,66)
Нормальний об'єм печінки*	-1,21 (-1,50; -0,91)	-1,69 (-2,16; -1,21)	-0,03 (-0,10; 0,05)

(% від маси тіла)			
Нормальний об'єм селезінки *			
(% від маси тіла) [§]	-2,66 (-3,50; -1,82)	-3,63 (-7,25; -0,02)	-0,11 (-0,19; -0,03)

[§] Виключаючи пацієнтів, яким було видалено селезінку. N=30, 6 та 34 для трьох зазначених груп.

* Об'єм печінки та селезінки відображали по відношенню до маси тіла. Нормальна селезінка становить 0,2 % до маси тіла, печінка – 2,5 % до маси тіла.

Примітка: метод підстановки даних використовували у разі переривчастих даних.

У цьому дослідженні мінеральна щільність кісток була визначена шляхом двоенергетичної рентгенівської абсорбції поперекового відділу хребта та шийки стегна. У 31 пацієнта, які раніше не приймали застосовували Впрів, середнє Z-значення мінеральної щільності кісток поперекового відділу початково складало -1,820 (95 % СІ: -2,21, -1,43) та зросло до 0,62 (95 % СІ: 0,39, 0,84) протягом 24 місяців лікування. Аналогічні результати спостерігали у пацієнтів, які приймали 9 місяців іміглюцеразу, а згодом Впрів протягом 15 місяців. У пацієнтів, які змінили довготривале лікування іміглюцеразою на Впрів, значення мінеральної щільності кісток поперекового відділу утримувалося протягом 25 місяців. Значущих змін показника мінеральної щільності кісток шийки стегна не спостерігалось.

У 9 дітей збільшення середнього Z-показника спостерігалось протягом 60 місяців лікування серед пацієнтів, що раніше не отримували лікування, що говорить про лінійне збільшення користі лікування. Аналогічні ефекти лікування спостерігали протягом 48 місяців у дітей, які раніше отримували іміглюцеразу протягом 9 місяців, а згодом перейшли на Впрів. Діти, які змінили довготривале лікування іміглюцеразою на Впрів, у дослідженні 034 мали вищий Z-показник на початковому рівні, який і залишався стабільним протягом всього часу.

Ці впливи лікування на показник гемоглобіну, загальне число тромбоцитів, об'єм органів, мінеральну щільність кісток та висоту залишалися на певному рівні до кінця дослідження.

Діти

Застосування дітям від 4 до 17 років підтверджувалось результатом контрольованих досліджень за участю дорослих та дітей [20 з 94 (21 %)]. Профілі безпеки та ефективності були подібними у дітей та дорослих. Результати дослідження дозволяють призначати препарат дітям віком від 2 років. Очікується, що профіль ефективності та безпеки буде подібним аналогічним показникам характерними для віку 2 років, хоча даних щодо застосування дітям менше 4 років немає. Вплив на ріст було відмічено саме у ході дослідження 044.

Європейська агенція лікарських засобів відмовилась від зобов'язань надати результати досліджень Впріву серед педіатричної популяції, хворої на хворобу Гоше типу II, та віклала зобов'язання надати результати досліджень Впріву серед дітей, хворих на хворобу Гоше I чи III, типу згідно з рішенням Плану дослідження у дітей.

Фармакокінетика.

Різниця в показниках фармакокінетики у хворих на хворобу Гоше різної статі не відмічалось. Випадків появи антитіл до велаглюцерази не спостерігалось. Таким чином, неможливо оцінити вплив антитіл на фармакологічний профіль велаглюцерази альфа.

Абсорбція

При внутрішньовенному 60-хвилинному введенні концентрація велаглюцерази альфа в плазмі крові зростає протягом перших 20 хвилин, максимальна концентрація в плазмі крові (C_{max}) досягається протягом 40-60 хвилин. Після закінчення введення велаглюцерази альфа в дозах 15, 30, 45 та 60 ОД/кг концентрація ферменту швидко знижується по монофазній чи двофазній кривій, період напіввиведення t_{1/2} коливається між 5 та 12 хвилинами.

Розподіл

Параметри фармакокінетики велаглуцерази альфа мають лінійний або близький до лінійного профіль, C_{max} та площа під кривою «концентрація-час» (AUC) збільшуються зі збільшенням дозування від 15 до 60 ОД/кг. Рівноважний стан об'єму розподілу становить 10 % від маси тіла. Високий кліренс велаглуцерази альфа (6,7-7,6 мл/хв/кг) зберігається та супроводжується швидким захопленням ферменту макрофагами за участі манозних рецепторів.

Екскреція

Кліренс велаглуцерази альфа у дітей (N=7, віком від 4 до 17 років) не відрізняється від відповідних показників у дорослих (N=15, віком від 19 до 62 років).

Клінічні характеристики.

Показання.

Препарат Впрів показаний для тривалої ензимної замісної терапії пацієнтів з хворобою Гоше I типу.

Протипоказання.

Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якої допоміжної речовини.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Дослідження взаємодії препарату Впрів з іншими лікарськими засобами не проводили.

Особливості застосування.

Гіперчутливість.

Повідомлялося про випадки реакцій гіперчутливості у ході клінічних досліджень, але вони характерні для будь-якого лікарського засобу, коли передбачається внутрішньовенне введення протеїну. Тому необхідно забезпечити належну медичну підтримку у разі призначення велаглуцерази альфа. При виникненні тяжкої алергічної реакції, необхідно застосувати засоби екстреної медичної допомоги.

Лікування хворих, у яких спостерігалися на реакції гіперчутливості при іншій ензимній замісній терапії, слід проводити з обережністю.

Інфузійні реакції.

Побічні реакції, пов'язані з інфузійним введенням, були найпоширенішими в ході клінічних досліджень. Більшість з них мали помірний характер. У пацієнтів, які застосовують лікування вперше, більшість інфузійних реакцій виникало в перші 6 місяців лікування.

Лікування інфузійних реакцій залежить від тяжкості реакції. Крім уповільнення швидкості інфузії; слід розглянути можливість застосування антигістамінних, жарознижувальних та/або кортикостероїдних лікарських засобів, рекомендується також тимчасове припинення введення препарату з подальшим відновленням лікування зі збільшеним часом введення інфузії.

Попереднє застосування антигістамінних та/або кортикостероїдних лікарських засобів може попередити подальші випадки, які вимагають симптоматичного лікування. Попередня премедикація перед введенням велаглуцерази альфа у ході клінічних досліджень не проводилась.

Імуногенність.

Антитіла можуть відігравати значну роль у викиненні реакцій, пов'язаних із застосуванням велаглуцерази альфа. Для подальшого визначення залежності у разі виникнення тяжких інфузійних реакцій та у разі зменшення дії лікарського засобу, або її відсутності, слід визначити присутність антитіл та повідомити про результати компанії. У ході клінічних досліджень у одного з 94 (1 %) хворих спостерігали появу антитіл класу IgG до велаглуцерази альфа, при аналізі *in vitro* визначено, що вони є нейтралізуючими. У даного

пацієнта інфузійних реакцій виявлено не було. Антитіл класу IgE до велаглуцерази альфа не було виявлено.

Натрій.

Даний лікарський засіб містить 12,15 мг натрію на флакон. Слід бути обережним при застосуванні пацієнтам, які дотримуються дієти з контрольованим вмістом натрію.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Жінки репродуктивного віку

У жінок репродуктивного віку, які страждають на хворобу Гоше, можливе загострення перебігу хвороби під час вагітності та в післяродовий період. Необхідно враховувати відношення ризику/користі у кожному випадку вагітності.

Вагітність

Дані щодо застосування велаглуцерази альфа вагітним жінкам відсутні або обмежені. Експериментальні дослідження на тваринах не виявили прямого чи опосередкованого несприятливого впливу велаглуцерази альфа вагітність, розвиток ембріона/плода, пологи чи постнатальний розвиток. Слід бути обережним при призначенні лікарського засобу вагітним жінкам.

Грудне вигодовування

Дані досліджень за участю жінок, що годують груддю, відсутні. Невідомо, чи проникає велаглуцераза альфа у грудне молоко, тому слід бути обережним при призначенні лікарського засобу жінкам, які годують.

Вплив на репродуктивну функцію

Дослідження на тваринах не виявили порушення репродуктивної функції.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Впрів не проявляє або проявляє несуттєвий вплив на здатність керувати транспортними засобами або працювати з іншою технікою.

Спосіб застосування та дози.

Кожен флакон з препаратом Впрів призначений тільки для одноразового використання та містить 400 ОД велаглуцерази альфа. Препарат Впрів призначений для внутрішньовенної інфузійної терапії.

Дози

Рекомендована доза становить 60 ОД/кг 1 раз на два тижні.

Можливе індивідуальне коригування дози на основі досягнення та підтримки терапевтичних цілей. Пацієнти, які наразі приймають іміглуцеразу якензимну замісну терапію хвороби Гоше I типу, можуть починати застосовувати Впрів, зберігаючи дозу та частоту прийому. Дози, вищі 60 ОД/кг, не досліджувалися.

Пацієнтам, які змінили лікування іміглуцеразою на лікування препаратом Впрів, призначається еквівалентна доза та частота введення велаглуцерази альфа.

Спосіб введення

Тривалість інфузії – 60 хвилин. Впрів потребує розведення та розчинення перед введенням. Препарат слід вводити тільки крізь фільтр з діаметром пор 0,22 мкм.

Процедура виконується в асептичних умовах.

Спосіб розведення:

1. Визначте кількість флаконів, які необхідно розвести, відповідно до маси тіла пацієнта та з урахуванням рекомендованої дози.
2. Необхідну кількість флаконів дістають із холодильника. У кожен флакон переносять 4,3 мл стерильної води для ін'єкцій.

3. Після розведення обережно перемішують вміст флакона, не струшуючи. Екстрагований об'єм кожного флакона складатиме 4 мл (100 ОД/мл).
4. Для подальшого розведення проводять візуальний контроль розчину у флаконах. Розчин має бути прозорим або злегка опалесцентним та безбарвним; не використовувати у разі зміни кольору чи появи сторонніх часток.
5. Набирають розрахований об'єм препарату з відповідної кількості флаконів, розводять загальний об'єм у 100 мл розчину натрію хлориду 9 мг/мл (0,9 %) для інфузії. Обережно перемішують, не струшують. Слід ввести інфузію протягом 24 годин після розведення.

Лікування препарату Впрів потрібно здійснювати під наглядом лікаря, який має досвіддогляду за пацієнтами з хворобою Гоше. Застосування препарату в домашніх умовах під наглядом медичного працівника може бути прийнятним тільки для хворих, які отримали хоча б три інфузії та перенесли їх без ускладнень.

Порушення функції нирок чи печінки

Хворі з порушеною функцією нирок чи печінки не потребують коригування дози.

Пацієнти літнього віку (≥ 65 років)

Пацієнти літнього віку можуть застосовувати таку ж дозу (від 15 до 60 ОД/кг), як і інші дорослі пацієнти.

Діти.

Препарат застосовують у педіатричній практиці.

Передозування.

Про випадки передозування велаглуцеразою альфа не повідомлялося.

Побічні реакції.

Дані про небажані реакції включають інформацію 5 клінічних досліджень із застосуванням лікарського засобу 94 хворим на хворобу Гоше типу I, яким призначали велаглуцеразу альфа у дозуванні від 15 до 60 ОД/кг 1 раз на два тижні. 54 пацієнти вперше застосовували ензимну замісну терапію, інші 40 застосовували раніше іміглуцеразу. Вік пацієнтів коливався від 4 до 71 років станом на початок терапії, серед них було 46 чоловіків та 48 жінок.

Найпоширенішими побічними реакціями у ході клінічних досліджень були реакції гіперчутливості, а саме інфузійні реакції. Серед частих симптомів були: головний біль, запаморочення, артеріальна гіпотензія, артеріальна гіпертензія, нудота, втомлюваність/астенія, лихоманка/підвищення температури тіла.

Інфузійна реакція була єдиною з реакцій, що призвела до припинення терапії. Небажані реакції, перераховані нижче, представлені за системами органів та частотою до таких критеріїв: дуже часто (≥1/10) та часто (≥1/100 – <1/10). У кожній групі за частотою побічні реакції вказані у порядку зменшення серйозності.

З боку імунної системи: часто – реакції гіперчутливості.

З боку нервової системи: дуже часто – головний біль, запаморочення.

З боку серцевої системи: часто – тахікардія.

З боку судинної системи: часто – артеріальна гіпертензія, артеріальна гіпотензія, почервоніння.

З боку травної системи: часто – біль у животі/біль у верхніх відділах живота, нудота.

З боку шкіри та підшкірної тканини: часто – висип, кропив'янка.

З боку кістково-м'язової системи та сполучних тканин: дуже часто – біль у кістках, суглобах, біль у спині.

Загальні порушення та реакції у місці введення: дуже часто – інфузійні реакції, астенія/втома, лихоманка/підвищена температура тіла.

Лабораторні дослідження: часто – збільшений активований частковий тромбoplastиновий час, позитивна реакція на нейтралізуючі антитіла.

Досвід застосування препарату дітям.

Побічні реакції, виявлені у дітей віком від 4 до 17 років та дорослих, були загалом аналогічними.

Досвід застосування препарату пацієнтам літнього віку (≥ 65 років)

Побічні реакції, виявлені у пацієнтів літнього віку та дорослих, були загалом аналогічними.

Термін придатності. 3 роки.

Хімічна та фізична стабільність у процесі використання була продемонстрована дослідженнями стабільності протягом 24 годин при температурі від 2 до 8 °C у захищеному від світла місці.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці у холодильнику (при температурі 2 – 8 °C) для захисту від дії світла.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Не заморожувати.

З точки зору мікробіології розведений препарат підлягає негайному застосуванню. Якщо препарат не був застосований негайно, строки та умови зберігання приготовленого препарату до його застосування є відповідальністю користувача і не мають перевищувати 24 годин при температурі від 2 до 8 °C.

Упаковка.

Флакон об'ємом 20 мл (скло типу I) з пробкою (бутилкачук з фторованим покриттям), алюмінієвим запобіжником та знімним ковпачком. По 1 флакону у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Шайер Фармасьютікалз Ірландія Лімітед.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Блок 2/3 Мізіен Плаза, 50-58 Беггот Стріт Лоуер, Дублін 2, D02 Y754, Ірландія