

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату

ЗАВЕДОС
(ZAVEDOS)

Склад:

діюча речовина: 1 флакон містить 5 мг ідарубіцину гідрохлориду;

допоміжна речовина: лактоза.

Лікарська форма. Порошок ліофілізований для приготування розчину для ін'єкцій.

Фармакотерапевтична група. Цитотоксичні антибіотики та споріднені препарати. Антрацикліни та споріднені сполучення. Код АТС L01D B06.

Клінічні характеристики.**Показання.**

Гостра нелімфоцитарна лейкемія у дорослих пацієнтів для індукції ремісії як терапія першої лінії або для індукції ремісії у пацієнтів з рецидивом захворювання або у разі рефрактерності до лікування;

Гострий лімфоцитарний лейкоз як препарат терапії другої лінії у дорослих і дітей.

Протипоказання.

Гіперчутливість до ідарубіцину або інших компонентів препарату, до інших антрациклінів та антрацендіонів; тяжкі ураження функції нирок або печінки; тяжка серцева недостатність; недавній інфаркт міокарда; виражена аритмія; персистуюча мієлосупресія; попереднє лікування максимальними кумулятивними дозами ідарубіцину та/або іншими антрациклінами і антрацендіонами.

Спосіб застосування та дози.

Заведос слід вводити тільки внутрішньовенно. Отриманий розчин повинен вводитися повільно, протягом 5-10 хв з 0,9 % розчином натрію хлориду або 5 % глюкози. Пряма болюсна ін'єкція не рекомендується через ризик виникнення екстравазації препарату, яка може відбутися навіть за умов адекватного зворотного надходження крові через голку при контрольній аспірації.

Гостра нелімфоцитарна лейкемія

Дорослим при гострій нелімфоцитарній лейкемії препарат вводять із розрахунку 12 мг/м² внутрішньовенно щоденно протягом 3 днів, у поєднанні з цитарабіном. Інша схема застосування при гострій нелімфоцитарній лейкемії - у вигляді монотерапії або у поєднанні з іншими препаратами із розрахунку 8 мг/м² внутрішньовенно щоденно протягом 5 днів.

Гострий лімфолейкоз

При застосуванні у вигляді монотерапії дозу для дорослих встановлюють із розрахунку 12 мг/м² внутрішньовенно щоденно протягом 3 днів; для дітей – із розрахунку 10 мг/м² внутрішньовенно щоденно протягом 3 днів.

Всі ці схеми використання препарату повинні бути застосовані з урахуванням гематологічного статусу хворого, а також доз інших цитотоксичних препаратів, що призначаються при комбінованому лікуванні.

Застосування для лікування хворих з порушенням функції печінки або нирок. За відсутності достатнього досвіду застосування таким хворим можна рекомендувати зменшення дози Заведосу для пацієнтів з рівнем білірубіну та/або креатиніну понад 2,0 мг %.

Побічні реакції.

Під час застосування Заведосу виникали такі побічні прояви.

Інфекції та інвазії: інфекції, сепсис/септицемія.

Доброякісні, злоякісні та невизначені новоутворення: вторинна лейкемія (гострий мієлоїдний лейкоз та мієлодиспластичний синдром).

З боку кровотворної та лімфатичної системи: анемія, лейкопенія, нейтропенія, тромбоцитопенія.

З боку імунної системи: анафілактичні реакції.

З боку обміну речовин та трофіки: анорексія, дегідратація, гіперурикемія.

З боку серцево-судинної системи: атріовентрикулярна блокада, блокада ніжок пучку Гіса, застійна серцева недостатність, міокардит, перикардит, синусова тахікардія, тахіаритмія; геморагії, відчуття припливів крові, флебіт, шок, тромбофлебіт, тромбоемболії.

З боку шлунково-кишкового тракту: біль у животі, печія, коліт (включаючи тяжкий ентероколіт/нейтропенічний ентероколіт із перфорацією стінки кишечника), діарея, ерозії/виразки, езофагіт, шлунково-кишкові кровотечі, мукозит/стоматит, нудота, блювання.

З боку шкіри та підшкірних тканин: акральна еритема, алопеція, підвищена чутливість або подразнення шкіри (ретроспективна реакція на опромінення), локальна токсичність, висипання/свербіж, зміни шкіри, гіперпігментація шкіри та нігтів, кропив'янка.

З боку сечовидільної системи: червоне забарвлення сечі протягом 1-2 діб після початку лікування.

Загальні розлади: гарячка.

Вплив на результати досліджень: асимптоматичне зменшення фракції викиду лівого шлуночка, аномальні зміни на електрокардіограмі, підвищення активності печінкових ферментів та рівня білірубину в сироватці крові.

Передозування.

Дуже високі дози ідарубіцину можуть спричинити розвиток проявів гострої кардіотоксичності у перші 24 год і тяжкої мієлосупресії протягом 1-2 тижнів. Після передозування антрациклінів може спостерігатися відстрочена серцева недостатність.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Негативний вплив на фертильність. Ідарубіцин здатен індукувати ушкодження хромосом у сперматозоїдах людини. З цієї причини чоловіки, які отримують лікування ідарубіцином, мають застосовувати ефективні методи контрацепції.

Вагітність. Ембріотоксичний потенціал ідарубіцину був продемонстрований як в дослідженнях *in vitro*, так і *in vivo*. Незважаючи на це, досі не проведено адекватних та добре контрольованих досліджень у вагітних жінок. Жінки дітородного віку мають запобігати вагітності протягом лікування препаратом. Ідарубіцин може бути застосований в період вагітності лише в тому разі, якщо очікуваний терапевтичний ефект для матері переважає потенційний ризик для плода. Пацієнтка має бути поінформована про потенційну небезпеку для плода.

Годування груддю. Невідомо, чи екскретується ідарубіцин або його метаболіти в грудне молоко людини. Жінки мають уникати годування немовлят груддю під час хіміотерапії із застосуванням даного препарату.

Діти.

Препарат застосовують для лікування гострого лімфоцитарного лейкозу у дітей, як препарат другої лінії.

Вважається, що немовлята та діти чутливіші до кардіотоксичної дії антрациклінів, тому вони потребують проведення довгострокової періодичної оцінки функціонального стану серця.

Особливі заходи безпеки.

Приготування розчину. Ідарубіцин у флаконах по 5 мг розчиняють тільки у воді для ін'єкцій - 5 мл. Готовий розчин є гіпотонічним, тому при його введенні слід додержуватись рекомендованої

процедури, описаної нижче.

Заходи безпеки.

Враховуючи токсичність препарату, слід дотримуватися певних запобіжних заходів:

- необхідно організувати навчання персоналу кваліфікованому володінню технічними прийомами при роботі з препаратом;
- до роботи з препаратом не слід залучати вагітних співробітниць;
- персонал, що працює з препаратом, повинен користуватися захисним одягом (захисні окуляри, халати, рукавички і маски для одноразового використання);
- для приготування розчину слід використовувати спеціально відведене місце (перевагу віддають вертикальній системі ламінарного потоку). Слід оберегти відкриті поверхні робочого місця, накриваючи їх поглинальним папером на пластмасовій підкладці одноразового використання;
- усі предмети, що використовуються для приготування розчинів препарату, введення, а також санітарної обробки, включаючи рукавички, необхідно помістити в сміттєві мішки для відходів підвищеної небезпечності, які спалюють при високих температурах;
- у разі розхлюпування або витоку препарату необхідно провести обробку слабким розчином гіпохлориту натрію (1% активного хлору), спочатку промокнути, а потім змити водою;
- матеріалом, який використано при обробці, слід розпорядитися, як вказано вище;
- при потрапленні препарату на шкіру чи очі його видаляють рясним промиванням водою, або з милом та водою, або розчином натрію бікарбонату, та звертаються по медичну допомогу;
- у разі потраплення препарату в око (очі) слід розімкнути повіки та промити уражене око (очі) великою кількістю проточної води протягом щонайменше 15 хв. По подальшу медичну допомогу слід звернутися до лікаря;
- слід завжди мити руки після знімання захисних рукавичок;
- Слід відмовитися від будь-якого невикористаного розчину.

Особливості застосування.

Загальні. Заведос слід застосовувати під безпосереднім спостереженням спеціалістів, які мають досвід роботи у застосуванні хіміотерапії при лейкемічних захворюваннях.

Перед початком лікування Заведосом пацієнти повинні бути проліковані від гострої інтоксикації чи наслідків попереднього застосування цитотоксичних препаратів (таких як стоматит, нейтропенія, тромбоцитопенія і генералізована інфекція).

Вплив на серцеву функцію. Кардіотоксичний вплив при застосуванні антрациклінів може проявлятися ранніми (гострими) або пізніми (відстроченими) проявами.

Ранні (гострі) прояви. Ранні ознаки кардіотоксичності ідарубіцину проявляються в основному синусовою тахікардією та/або змінами в ЕКГ, такими як неспецифічні зміни зубців ST-T. Можуть також спостерігатися тахіаритмія, включаючи передчасні скорочення шлуночків і вентрикулярну тахікардію, брадикардія, а також блокади атріовентрикулярна чи ніжок пучка Гіса. Ці прояви не є ознаками розвитку пізніх проявів кардіотоксичності, мають незначне клінічне значення і, зазвичай, не вимагають припинення лікування ідарубіцином.

Пізні (відстрочені) прояви. Пізні прояви кардіотоксичності виникають при закінченні лікування Заведосом або через 2 - 3 місяці після завершення лікування, однак описано розвиток проявів кардіотоксичності через кілька місяців та навіть років після завершення лікування. Пізня кардіоміопатія проявляється зменшенням фракції викиду лівого шлуночка та/або ознаками і симптомами застійної серцевої недостатності, такими як диспное, набряком легень, ортостатичним набряком, кардіомегалією і гепатомегалією, олігурією, асцитом, плевральним випотом та ритмом галопу. Підгострі прояви, такі як перикардит/міокардит також можуть зустрічатися. Загрозливі для життя прояви застійної серцевої недостатності є найважчими ознаками антрациклініндукованої кардіоміопатії та кумулятивної дозозалежної токсичності препарату.

Рівні кумулятивної дози для пероральної чи внутрішньовенної форми ідарубіцину не встановлені. Однак, ідарубіциніндукована кардіоміопатія зустрічалася у 5 % пацієнтів, які отримували кумулятивні внутрішньовенні дози від 150 до 290 мг/м². У пацієнтів, у лікуванні яких застосовували пероральну

загальну кумулятивну дозу понад 400 мг/м² прояви кардіоміопатії були поодинокими.

Для зменшення ризику тяжкого ураження серця слід визначити функціональний стан серця перед початком застосування Заведосу та контролювати його протягом лікування. Цей ризик може бути зменшений шляхом регулярного моніторингу показників фракції викиду лівого шлуночка під час лікування та негайним припиненням застосування ідарубіцину при перших ознаках погіршення цих показників. Оптимальним кількісним методом повторних досліджень серцевої функції (оцінки фракції викиду лівого шлуночка) є багатоканальна радіоізотопна ангіографія (MUGA) або ехокардіографія (ЕЧНО). Проведення оцінки основних функціональних показників серця за допомогою ЕКГ, MUGA та ЕхоЕКГ особливо рекомендується у пацієнтів, які мають фактори ризику розвитку кардіотоксичності. Повторні визначення показників фракції викиду лівого шлуночка повинні бути застосовані у пацієнтів, які отримують високі, кумулятивні дози антрациклінів. Методика, що була вибрана для оцінки, повинна застосовуватися і далі для подальшого спостереження.

Фактори ризику щодо розвитку проявів кардіотоксичності включають активні або приховані захворювання кардіоваскулярної системи, попередню або супутню радіотерапію медіастенальної/перикардіальної зони, попередню терапію іншими антрациклінами або антрацинедінами та супутню терапію засобами, що можуть пригнічувати здатність міокарда до скорочень або кардіотоксичними препаратами (наприклад, трастузумаб) Антрацикліни, включаючи ідарубіцин, не повинні призначатися в комбінації з іншими кардіотоксичними агентами окрім тих випадків, коли є можливість ретельного контролю функції серця пацієнта. Пацієнти, що отримують антрацикліни після припинення лікування іншими кардіотоксичними агентами, особливо препаратами із довгим періодом напівжиття (такими як трастузумаб), можуть мати підвищений ризик розвитку кардіотоксичності. Період напівжиття трастузумабу складає приблизно 28,5 днів тому можлива персистенція препарату в циркуляції протягом 24 тижнів. З цієї причини, лікарям слід уникати призначення терапії антрациклінами протягом 24 тижнів після припинення приймання трастузумабу. Якщо антрацикліни застосовуються перед цим, то рекомендований уважний моніторинг функції серця. Моніторинг функціональних показників серця повинен бути особливо ретельним у хворих, які отримують високі кумулятивні дози і мають вказані фактори ризику. Однак, ідарубіцин може здійснювати кардіотоксичний вплив і при застосуванні низьких кумулятивних доз у пацієнтів з або без наявності факторів ризику. Токсичний вплив ідарубіцину та інших антрациклінів чи антрацендінів може сумуватися.

Гематологічна токсичність. Заведос є потужним супресором кісткового мозку. Тяжка мієлосупресія відмічається у всіх хворих, які отримують терапевтичну дозу даного препарату, у зв'язку з чим необхідний пильний контроль за гематологічним статусом до початку і в процесі лікування, включаючи визначення лейкоцитарної формули. Найчастішим проявом гематологічної токсичності і найчастішим проявом гострої дозозалежної токсичності ідарубіцину є зворотна лейкопенія та/або гранулоцитопенія (нейтропенія). Прояви лейкопенії і нейтропенії зазвичай тяжкі; також може спостерігатися тромбоцитопенія і анемія. Нейтропенія та тромбоцитопенія досягає найбільшої вираженості на 10 – 14-й день застосування препарату. Відновлення нормальної кількості нейтрофілів та тромбоцитів відбувається протягом третього тижня. Клінічними проявами тяжкої мієлосупресії можуть бути підвищення температури, інфекції, сепсис/септицемія, септичний шок, кровотечі, гіпоксія тканин чи настання летального наслідку.

Вторинна лейкемія. Вторинна лейкемія з або без проявів прелейкемічної фази може розвиватися у пацієнтів, для лікування яких застосовують антрацикліни. Вторинна лейкемія розвивається частіше, коли Заведос застосовують в комбінації з антинеопластичними засобами, що впливають на ДНК, коли пацієнти попередньо отримували великі дози цитотоксичних засобів чи коли застосовують підвищені дози антрациклінів. Така лейкемія може проявитися через 1 – 3-річний латентний період.

Шлунково-кишковий тракт. Ідарубіцин має еметогенну дію. Мукозити (найчастіше – стоматит, рідше – езофагіт) найчастіше проявляються на початку застосування препарату і у важких випадках за кілька днів прогресують до утворення виразок на слизовій. У більшості випадків такі ускладнення розвиваються на третій тиждень лікування.

У хворих на гостру лейкемію, з іншими захворюваннями в анамнезі, у тих, які лікувалися препаратами

з ушкоджуючим впливом на органи шлунково-кишкового тракту при пероральному прийомі ідарубіцину зрідка спостерігалися випадки серйозних побічних проявів з боку травного тракту (перфорація або кровотеча). У хворих з проявами активних захворювань шлунково-кишкового тракту і з високим ризиком виникнення кровотечі та/або перфорації лікар повинен зважувати ризик та користь при пероральному застосуванні ідарубіцину.

Вплив на функцію печінки та нирок. Оскільки порушення функцій печінки і/або нирок може вплинути на розподіл ідарубіцину, необхідно контролювати їх традиційними клініко-лабораторними методами (з використанням показників сироваткового білірубину і сироваткового креатиніну) до і під час лікування. У ряді клінічних досліджень фази III лікування не проводили, якщо сироваткові рівні білірубину і/або креатиніну перевищували 2 мг%. При застосуванні інших антрациклінів, якщо рівні білірубину коливаються в межах 1,2-2 мг%, то звичайно дозу знижують на 50 %.

Побічні прояви в місці введення. При виконанні ін'єкції в тонкі венозні судини або при повторних ін'єкціях в одне й те саме місце може розвинутися флебосклероз. Дотримання рекомендацій щодо введення препарату мінімізує ризик розвитку флебітів та тромбофлебітів у місці ін'єкції.

Екстравазація препарату. Екстравазація ідарубіцину під час внутрішньовенної ін'єкції здатна спричинити локальний біль, тяжке ураження (утворення пухирів, тяжкої флегмони) та некроз тканин. Виникнення потенційних ознак та симптомів екстравазації під час внутрішньовенного введення ідарубіцину потребує негайного припинення інфузії препарату.

Синдром лізису пухлини. Ідарубіцин може призвести до гіперурикемії внаслідок інтенсифікації катаболізму пурину, що супроводжує швидкий лізис неопластичних клітин під дією препарату (синдром лізису пухлини). Слід контролювати рівень сечової кислоти, іонів калію, кальцію, фосфатів та креатиніну в крові після початку лікування. Гідратація, забезпечення лужного середовища сечі та профілактика гіперуремії алопуринолом можуть мінімізувати можливі прояви синдрому лізису пухлини.

Імуносупресивні ефекти/Підвищення чутливості до інфекцій. Уведення живих або живих атенуйованих вакцин пацієнтам з імуносупресією, спричиненою застосуванням хіміотерапевтичних засобів, включаючи ідарубіцин, може призводити до розвитку серйозних, в тому числі фатальних інфекцій. Зважаючи на це, слід уникати вакцинації живими вакцинами у пацієнтів, які отримують лікування ідарубіцином. Вбиті або інактивовані вакцини можуть застосовуватися, проте імунна відповідь на введення таких вакцин може бути знижена.

Інше. При застосуванні ідарубіцину, як і при застосуванні інших цитотоксичних препаратів, можуть виникати тромбофлебіти і тромбемболії, у тому числі – емболія легеневої артерії.

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

Систематичної оцінки впливу ідарубіцину на здатність керувати автотранспортом та працювати з механізмами не проводилося.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Заведос є сильним мієлосупресантом, і можна припустити, що схеми комбінованої хіміотерапії, які включають інші препарати аналогічної дії, призведуть до адитивних токсичних ефектів, особливо щодо кісткового мозку, гематологічних та гастроінтестинальних проявів.

Застосування Заведосу в комбінованій хіміотерапії разом з іншими медикаментами, що мають кардіотоксичну дію, та супутнє застосування інших кардіоактивних препаратів (напр., блокатори кальцієвих каналів), вимагає моніторингу функції серця протягом лікування. Зміни функції нирок та печінки, спричинені одночасним прийманням інших медикаментів, може змінити метаболізм ідарубіцину, його фармакокінетику, терапевтичну ефективність та/або токсичність.

Мієлосупресивний ефект може посилюватися при застосуванні променевої терапії одночасно або за 2 – 3 тижні перед початком застосування Заведосу.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Інструкцію завантажено з сайту www.dovgolit.com

Ідарубіцину гідрохлорид - антрацикліновий антибіотик, що має антибластну активність.

Ідарубіцин, вбудовуючись у молекулу ДНК, взаємодіє з топоізомеразою II і виявляє інгібуючий ефект на синтез нуклеїнових кислот. Модифікація антрациклінової структури у положенні 4 дає в результаті сполуку з високою ліпофільністю, що приводить до збільшення швидкості проникнення препарату в клітину у порівнянні з доксорубіцином і даунорубіцином. Було показано, що ідарубіцин має вищу активність у порівнянні з доксорубіцином і даунорубіцином і є ефективним засобом при лейкемії та лімфомі у мишей як при внутрішньовенному, так і при пероральному введенні. Дослідження *in vitro* на клітинах людини і миші, резистентних до антрациклінів, показали меншу перехресну резистентність ідарубіцину у порівнянні з доксорубіцином і даунорубіцином. Дослідження кардіотоксичності у тварин показали, що ідарубіцин має вищий терапевтичний індекс, ніж доксорубіцин і даунорубіцин. Дослідження *in vitro* та *in vivo* на експериментальних моделях показали, що його основний метаболіт ідарубіцинол виявляє протипухлинну активність. Ідарубіцинол, який вводився щуром у тій же дозі, що й вихідний препарат, мав очевидно менш виражену кардіотоксичність, ніж ідарубіцин.

Фармакокінетика.

Після внутрішньовенного введення хворим з нормальною функцією нирок і печінки ідарубіцин виводиться із системи циркуляції з кінцевою величиною періоду напіввиведення у плазмі в діапазоні 11 - 25 год і екстенсивно метаболізується в активний метаболіт ідарубіцинол, який виводиться із системи циркуляції повільніше, з періодом напіввиведення в діапазоні 41 і 69 год. Препарат виводиться з жовчю і через нирки, головним чином у формі ідарубіцинолу. Дослідження концентрації препарату в клітинах (ядровмісні клітини крові і кісткового мозку) показали, що пікові концентрації ідарубіцину в клітинах досягаються через декілька хвилин після ін'єкції. Концентрації ідарубіцину та ідарубіцинолу в ядровмісних клітинах крові і кісткового мозку у сотні разів вищі за концентрації у плазмі. Швидкість зниження рівня ідарубіцину в плазмі і клітинах майже однакова з кінцевим періодом напіврозпаду і дорівнює приблизно 15 год. Кінцевий період напіврозпаду ідарубіцинолу в клітинах становив приблизно 72 год

Спеціальні групи

Порушення функції печінки або нирок. Фармакокінетика ідарубіцину у пацієнтів з порушенням функції печінки та нирок не достатньо досліджена. Очікується, що у пацієнтів, які мають середній та тяжкий ступінь печінкової недостатності, метаболізм ідарубіцину порушується і веде до підвищення системного його рівня. Перерозподіл ідарубіцину може бути спричинений печінковою недостатністю. У пацієнтів з печінковою та нирковою недостатністю необхідна корекція дози; не слід його застосовувати у пацієнтів з тяжкою печінковою та нирковою недостатністю. .

Доклінічні дані з безпеки.

Ідарубіцин виявляв генотоксичні властивості в більшості проведених тестів *in vitro* та *in vivo*. Ідарубіцин при внутрішньовенному введенні виявляв канцерогенну дію, репродуктивну токсичність, ембріотоксичну та тератогенну дію у щурів. Не спостерігалось жодних, що заслуговують на увагу, ефектів препарату на вагітних щурів або на їхнє потомство при внутрішньовенному введенні ідарубіцину протягом пері- та постнатального періоду в дозах до 0,2 мг/кг/добу. Невідомо, чи виділяється сполука в грудне молоко.

Ідарубіцин при внутрішньовенному введенні, подібно до інших антрациклінів та цитотоксичних препаратів, виявляв канцерогенну дію у щурів. Дослідження місцевої безпечності препарату у собак продемонструвало, що його екстравазація здатна спричинити некроз тканин.

Середє значення LD₅₀ ідарубіцину при внутрішньовенному введенні становило 4,4 мг/кг для мишей, 2,9 мг/кг для щурів та приблизно 1,0 мг/кг для собак. Основними органами-мішенями при дослідженні гострої токсичності були кровотворна система та, особливо у собак, шлунково-кишковий тракт.

Токсичні ефекти при хронічному внутрішньовенному введенні ідарубіцину були досліджені у щурів та собак. Основними мішенями при внутрішньовенному введенні ідарубіцину у зазначених видів тварин були гемолімфопоетична система, шлунково-кишковий тракт, нирки, печінка, чоловічі та жіночі

репродуктивні органи.

Стосовно впливу на серце, підгострі дослідження та вивчення кардіотоксичності вказують на те, що ідарубіцин при внутрішньовенному введенні був незначно або помірно кардіотоксичним лише при застосуванні у летальних дозах, тоді як доксорубіцин та даунорубіцин спричиняли виражене ушкодження міокарда при застосуванні в нелетальних дозах.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості: пористий ліофілізований порошок червоно – жовто – гарячого кольору у вигляді шматка або маси.

Несумісність.

Ідарубіцин не слід змішувати з іншими розчинами. Слід уникати контакту препарату з будь-яким розчином з лужною рН, оскільки це може призвести до руйнування препарату.

Заведос не можна змішувати з гепарином через можливе утворення осаду.

Термін придатності.

3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в недоступному для дітей, сухому, захищеному від світла місці, при температурі не вище 25 °С.

Розчин препарату хімічно стабільний, якщо зберігається не більше 48 год при температурі 2 – 8 °С і 24 год при кімнатній температурі; однак, згідно з правилами, встановленими у фармацевтичній практиці, розчин не слід зберігати більше 24 год при температурі 2 – 8 °С.

Упаковка. По 5 мг ліофілізованого порошку у флаконах; по 1 флакону в упаковці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Пфайзер Італія С.р.л., Італія, Актавіс Італія С.п.А., Італія.

Місцезнаходження. Viale Pasteur,10, 20014 Nerviano (MI) – Italy.