Вимизим — Vimizim (Элосульфаза альфа)

Лечение мукополисахаридоза IV тип А (МПС IV_A, синдром Моркио тип А) у пациентов всех возрастных категорий.

Действующее вещество Элосульфаза альфа* (Elosulfase alpha*)

Аналоги по АТХ A16AB12 Элосульфаза альфа

Фармакологическая группа: Ферменты и антиферменты

Лекарственная форма

Концентрат для приготовления раствора для инфузий

Состав

5 мл концентрата содержат:

Действующее вещество: элосульфаза альфа — 5 мг

Вспомогательные вещества: натрия ацетата тригидрат — 13,6 мг; натрия дигидрофосфата гидрат — 34,5 мг; L-аргинина гидрохлорид — 31,6 мг; D-сорбит — 100 мг; полисорбат 20 — 0,5 мг; вода для инъекций — до 5,0 мл.

Описание лекарственной формы

Прозрачный или слегка опалесцирующий, бесцветный или светло-желтый раствор, не содержащий посторонних механических включений.

Характеристика

Элосульфаза альфа — это рекомбинантная форма человеческой N-

ацетилгалактозамин-6-сульфатазы (rhGALNS), производимая при помощи рекомбинантной ДНК-технологии на клеточной линии млекопитающих — клеток яичников китайского хомячка (CHO).

Фармакодинамика

Элосульфаза альфа предназначен для обеспечения экзогенным ферментом rhGALNS, который проникая в лизосомы клеток, ускоряет катаболизм гликозаминогликанов (ГАГ), кератансульфата (КС) и хондроитин-6-сульфата (Х6С). Элосульфаза альфа поступает в лизосомы при участии катион-независимых маннозо-6-фосфатных рецепторов, восстанавливая активность GALNS и клиренс кератансульфата у пациентов с мукополисахаридозом IV типа А (МПС IV_A) — синдромом Моркио типа А. Мукополисахаридозами называют группу лизосомных болезней накопления, причиной которых является недостаточность специфических лизосомальных ферментов, необходимых для катаболизма гликозаминогликанов. МПС IV_A характеризуется отсутствием или недостаточностью активности N-ацетилгалактозамин-6-сульфатазы. Недостаточная активность сульфатазы приводит к накоплению субстратов гликозаминогликанов, кератансульфата и хондроитин-6-сульфата в лизосомах клеток всего организма и вызывает нарушения функций клеток, тканей и органов.

Положительное действие препарата ВИМИЗАЙМ™ при синдроме Моркио типа А проявляется в улучшении физической выносливости, измеряемой тестом 6-ти минутной ходьбы, а также снижением содержания кератансульфата в моче, что демонстрирует положительный фармакодинамический эффект препарата на патологическое накопление кератансульфата в лизосомах клеток.

Фармакокинетика

Таблица 1: Фармакокинетические параметры

Фармакокинетический параметр	Неделя 0средняя величина (SD)	Неделя 22средняя величина (SD)
AUC_{0-t} (мин * мкг/мл)	238 (100)	577 (416)

C_{max} (мкг/мл)	1,49 (0,534)	4,04 (3,24)
CL (мл/мин/кг)	10,0 (3,73)	7,08 (13,0)
$T_{1/2}$ (мин)	7,52 (5,48)	35,9 (21,5)
T_{max} (мин)	172 (75,3)	202 (90,8)

SD — стандартное отклонение

AUC_{0-t} — площадь под кривой «концентрация-время» (в интервале времени от 0 до момента окончания возможности измерения концентрации)

C_{max} — максимальная концентрация препарата в плазме крови

CL — общий клиренс препарата после внутривенного введения

$T_{1/2}$ — период полувыведения

T_{max} — время до достижения C_{max}

Фармакокинетические параметры элосульфазы альфа изучались в группе из 23 пациентов с МПС IV_A, которые на протяжении 22 недель еженедельно получали внутривенные инфузии препарата ВИМИЗАЙМ™ в дозе 2 мг/кг в течение, примерно, 4-х часов. После сравнивали фармакокинетические параметры на неделе 0 и неделе 22 лечения.

Среднее значение площади под кривой «концентрация-время» (AUC_{0-t}) и максимальной концентрации препарата в плазме крови (C_{max}) на 22-ой неделе увеличились в сравнении с неделей 0 на 181% и 192%, соответственно. Период полувыведения ($T_{1/2}$) увеличился с 7,52 минут до 35,9 минут. Клиренс элосульфазы альфа у мужчин и женщин был сопоставимым; влияние возраста или массы тела на клиренс на 22-ой неделе лечения препаратом не наблюдалось.

Изучалось влияние антител к элосульфазе альфа на фармакокинетику препарата ВИМИЗАЙМ™. Зависимость клиренса элосульфазы альфа и общего титра антител не была установлена. Тем не менее, у пациентов с наличием нейтрализующих антител отмечалась тенденция к снижению клиренса и удлинению периода полувыведения ($T_{1/2}$).

Несмотря на некоторые изменения фармакокинетического профиля наличие нейтрализующих антител не оказывало существенного влияния на фармакодинамику, эффективность или безопасность препарата ВИМИЗАЙМ™ у пациентов, получающих лечение препаратом. Кумуляция элосульфазы альфа в плазме крови не наблюдалась на фоне введения препарата 1 раз в неделю.

Результаты доклинических исследований безопасности

Согласно доклиническим данным, полученных в основных исследованиях фармакологической безопасности, оценивающим влияние препарата на центральную нервную, дыхательную и сердечно-сосудистую системы, токсичность при однократном и многократном введении препарата у крыс и обезьян, или фертильность и эмбриофетальное развитие у крыс и кроликов, применение элосульфазы альфа не представляет какой-либо определенной опасности для человека. Исследования перинатального и постнатального развития у крыс не показали отрицательного воздействия на пре- и постнатальное развитие при введении препарата в дозах до 20 мг/кг.

Долгосрочные исследования на животных с целью оценки возможного канцерогенного или мутагенного действия элосульфазы альфа не проводились. Исследования репродуктивной токсичности на крысах при введении доз в 10 раз превышающих дозу у человека, не показали отри нательного влияния на фертильность или репродуктивную функцию.

Показания

Лечение мукополисахаридоза IV тип А (МПС IV_A, синдром Моркио тип А) у пациентов всех возрастных категорий.

Противопоказания

Тяжелые или угрожающие жизни реакции гиперчувствительности к действующему веществу или любому из вспомогательных веществ.

Применение при беременности и кормлении

грудью

Беременность

Исследования препарата ВИМИЗАЙМ™ с участием беременных женщин не проводились.

В исследованиях на животных не зарегистрировано прямого или опосредованного неблагоприятного воздействия на течение беременности или эмбриофетальное развитие. Вместе с тем значимость этих исследований незначительна. В качестве меры предосторожности рекомендуется избегать применения препарата ВИМИЗАЙМ™ во время беременности, за исключением случаев, когда это строго необходимо.

Период грудного вскармливания

Исследования, проведенные на животных, демонстрируют возможность поступление препарата ВИМИЗАЙМ™ в молоко. Неизвестно, поступает ли препарат ВИМИЗАЙМ™ в грудное молоко, поэтому при принятии решения о продолжении/прекращении грудного вскармливания или возможности продолжения/прерывания терапии препаратом ВИМИЗАЙМ™ должно основываться на оценке потенциальной пользы грудного вскармливания для младенца и терапии препаратом ВИМИЗАЙМ™ для матери.

Способ применения и дозы

Препарат вводится внутривенно.

Лечение препаратом ВИМИЗАЙМ™ следует проводить в условиях медицинских учреждений под наблюдением врача или медицинского работника, обладающих опытом лечения пациентов, страдающих мукополисахаридозом.

Введение препарата ВИМИЗАЙМ™ необходимо проводить под контролем медицинского работника, владеющего навыками оказания экстренной медицинской помощи при неотложных состояниях. Возможность введения

препарата в домашних условиях может рассматриваться только в случаях хорошей переносимости инфузий, при условии выполнения инфузии под наблюдением медицинского работника, обладающего навыками оказания экстренной медицинской помощи при неотложных состояниях, с разрешения лечащего врача. Рекомендуемая доза элосульфазы альфа составляет 2 мг/кг массы тела 1 раз в неделю. Общая продолжительность инфузии составляет около 4 часов. Для того, чтобы уменьшить риск возникновения реакций, связанных с инфузией, рекомендуется за 30–60 минут до начала инфузии препарата ВИМИЗАЙМ™ провести премедикацию антигистаминными препаратами в сочетании с жаропонижающими лекарственными средствами или без них.

Перед инфузией препарат ВИМИЗАЙМ™ следует развести в 100 мл или 250 мл раствора натрия хлорида 9 мг/мл (0,9%), в зависимости от массы тела пациента (см. раздел «Инструкция по приготовлению и введению препарата»). При подготовке препарата ВИМИЗАЙМ™ к введению пациенту, масса тела которого меньше 25 кг, препарат разводят в инфузионном пакете не более 100 мл.

При разведении в 100 мл раствора натрия хлорида начальная скорость инфузии должна составлять 3 мл/ч. Скорость инфузии при хорошей переносимости препарата можно увеличивать каждые 15 минут по следующей схеме: первое увеличение скорости осуществляют до 6 мл/ч, затем каждые 15 минут скорость введения повышают на 6 мл/ч до достижения максимальной скорости 36 мл/ч.

При разведении в 250 мл раствора натрия хлорида начальная скорость инфузии должна составлять 6 мл/ч. Скорость инфузии при хорошей переносимости препарата можно увеличивать каждые 15 минут по следующей схеме: первое увеличение скорости осуществляют до 12 мл/ч, затем каждые 15 минут скорость введения повышают на 12 мл/ч до достижения максимальной скорости 72 мл/ч.

Таблица 2: Рекомендованные объемы препарата при инфузии и скорость введения*

Масса тела пациента (кг)	Общий объем инфузии (мл)	Этап 1Начальная инфузия0-15 мин. Скорость (мл/ч)	Этап 215–30 мин. (мл/ч)	Этан 330–45 мин. (мл/ч)	Этап 445–60мин.(мл/ч)	Этап 560–75мин.(мл/ч)	Этап 675–90мин.(мл/ч)	Этап 790+мин.(мл/ч)
<25	100	3	6	12	18	24	30	36
≥25	250	6	12	24	36	48	60	72

* При хорошей переносимости препарата пациентом скорость инфузии может быть увеличена.

Особые группы пациентов

Лица пожилого возраста

Безопасность и эффективность препарата ВИМИЗАЙМ™ у пациентов старше 65 лет не установлена, в связи с чем рекомендаций по коррекции режима дозирования не существует. Неизвестно, отличаются ли эффективность и переносимость препарата у пациентов старшего возраста по сравнению с более молодыми пациентами.

Дети

Режим дозирования препарата ВИМИЗАЙМ™ у детей не отличается от режима дозирования у взрослых пациентов.

Лечение необходимо начинать как можно раньше.

Большинство пациентов, которые участвовали в клинических исследованиях и получали терапию препаратом ВИМИЗАЙМ™, были в детском и подростковом возрасте от 5 до 17 лет. В открытом исследовании принимали участие 15 пациентов с МПС IV_A младше 5 лет (от 9 месяцев до 5 лет), которые получали препарат ВИМИЗАЙМ™ в виде инфузии 1 раз в неделю в дозе 2 мг/кг в течение 52 недель. Безопасность и фармакодинамические показатели препарата у этих пациентов были сопоставимы с таковыми у пациентов от 5 до 57 лет (см. раздел «Побочные эффекты»).

Почечная и печеночная недостаточность

Элосульфаза альфа представляет собой препарат белкового происхождения,

который метаболизируется путем лизиса с образованием пептидных фрагментов. Маловероятно, что нарушения со стороны функции печени повлияют на фармакокинетику элосульфазы альфа. Выведение элосульфазы альфа почками рассматривается в качестве вспомогательного пути выведения препарата.

Инструкция по приготовлению и введению препарата

Подготовку и введение препарата ВИМИЗАЙМ™ следует осуществлять по нижеприведенной схеме с соблюдением правил асептики.

Перед введением препарат ВИМИЗАЙМ™ необходимо развести.

Вводить приготовленный раствор препарата ВИМИЗАЙМ™ пациентам необходимо с помощью системы для инфузий, оснащенной встроенным фильтром размером 0,2 мкм.

1. Определите количество флаконов препарата, которое необходимо разбавить, с учетом массы тела пациента и рекомендуемой дозы 2 мг/кг по следующей формуле:

· Масса тела пациента (кг) x 2 мг/кг препарата ВИМИЗАЙМ™ = доза препарата для пациента (мг)

· Доза препарата для пациента (мг) /1 мг/мл неразбавленного препарата ВИМИЗАЙМ™ = общее количество препарата ВИМИЗАЙМ™ в (мл)

· Общее количество препарата ВИМИЗАЙМ™ в (мл) / 5 мл препарата во флаконе = общее число флаконов

2. Следует округлить рассчитанное число флаконов до ближайшего целого числа флаконов и извлечь необходимое количество флаконов из холодильника. Нельзя нагревать флаконы или подвергать их воздействию микроволнового излучения.

3. Возьмите инфузионный пакет, содержащий раствор натрия хлорида 9 мг/мл (0,9%) для внутривенного введения. Общий объем инфузии определяется на основании веса пациента.

· Для пациентов с весом менее 25 кг общий объем инфузии составляет 100 мл.

· Для пациентов с весом 25 кг и более общий объем инфузии составляет 250 мл.

4. Перед извлечением препарата ВИМИЗАЙМ™ из флакона, следует осмотреть каждый флакон на наличие механических включений и изменение цвета раствора. Препарат является белковым раствором, поэтому допускается незначительная флоккуляция (появление тонких прозрачных волокон). Препарат ВИМИЗАЙМ™ должен быть прозрачным или слегка опалесцирующим, бесцветным либо светло-желтого цвета. Не следует использовать препарат, изменивший цвет или содержащий видимые механические включения.

5. Из инфузионного пакета, содержащего раствор натрия хлорида 9 мг/мл (0,9%), необходимо извлечь и удалить раствор натрия хлорида в объеме, равном добавляемому объему концентрата раствора для приготовления инфузии препарата ВИМИЗАЙМ™.

6. Медленно извлеките необходимый объем препарата ВИМИЗАЙМ™ из соответствующего числа флаконов, избегая чрезмерного взбалтывания.

7. Медленно добавьте препарат ВИМИЗАЙМ™ в инфузионный пакет, не допуская взбалтывания.

8. Аккуратно вращайте инфузионный пакет, чтобы обеспечить равномерное распределение препарата ВИМИЗАЙМ™. Не следует встряхивать полученный раствор.

9. Вводить разведенный раствор препарата ВИМИЗАЙМ™ пациентам следует с использованием системы для инфузий, оснащенной встроенным фильтром с размером пор 0,2 мкм.

Препарат ВИМИЗАЙМ™ не содержит консервантов, поэтому его следует использовать сразу же после разведения. Если немедленное использование раствора невозможно, приготовленный инфузионный раствор может

сохранять свою химическую и физическую стабильность в течение до 48 часов (первые 24 часа раствор следует хранить при температуре 2–8 °C, последующие 24 часа — при температуре 23–27 °C). Введение препарата ВИМИЗАЙМ™ необходимо завершить в течение 48 часов после приготовления инфузионного раствора.

Побочные действия

Частота (в соответствии с классификацией ВОЗ) определяется следующим образом:

очень часто	(≥1/10)
часто	(от ≥1/100 до <1/10)
нечасто	(от ≥1/1000 до <1/100)
редко	(от ≥1/10000 до <1/1000)
очень редко	(<1/10000)
неизвестно	недостаточно данных для расчета

В пределах каждой группы частота нежелательных реакций располагаются в порядке убывания степени их клинической значимости.

Оценка нежелательных реакций основана на результатах применения препарата ВИМИЗАЙМ™ в дозе 2 мг/кг у пациентов с МПС IV_A (возраст от 5 до 57 лег) 1 раз в неделю ($n=58$), 1 раз в 2 недели ($n=59$) 2 мг/мл препарата ВИМИЗАЙМ™ или плацебо ($n=59$) в ходе рандомизированного, двойного «слепого», плацебо-контролируемого исследования.

Реакции, связанные с инфузией (РСИ), определяются как реакции, возникающие в период от начала инфузии и до завершения следующего дня. РСИ были наиболее частыми нежелательными реакциями у пациентов, которые проходили курс лечения препаратом ВИМИЗАЙМ™ в ходе клинических исследований. РСИ могут включать (в себя) аллергические реакции (см. раздел «Анафилактические и тяжелые аллергические реакции»).

В ходе клинических исследований наблюдались серьезные РСИ: реакции

гиперчувствительности (включая анафилактические) и рвота. Самыми частыми симптомами РСИ, отмечавшиеся у ≥10% пациентов, получавших ВИМИЗАЙМ™ (чаще чем на фоне плацебо ≥5%), были следующие: головная боль, тошнота, рвота, лихорадка, озноб и боль в животе. Выраженность РСИ была преимущественно слабой или средней, частота их развития была выше в течение первых 12 недель лечения и имела тенденцию со временем снижаться.

В Таблице 3 приведены данные о нежелательных реакциях, выявленных в клинических исследованиях у пациентов на фоне лечения элосульфазой альфа.

Таблица 3: Нежелательные реакции, возникающие у пациентов на фоне лечения элосульфазой альфа ≥5% чаще, чем у пациентов, принимавших плацебо

Органы и системы органов (по терминологии MedDRA*)	Нежелательная реакция (по терминологии MedDRA)	Частота
Нарушения со стороны иммунной системы	Анафилаксия	Редкие
Гиперчувствительность	Частые	
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль, головокружение	Очень частые
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Одышка	Очень частые
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Диарея, рвота, боль в ротоглотке, боль в верхней части живота, боль в животе, тошнота	Очень частые
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	Боль в мышцах	Частые
Озноб	Очень частые	

Общие расстройства	Лихорадка	Очень частые

* — MedDRA (Медицинский словарь терминологии регулятивной деятельности)

В связи с вероятностью возникновения РСИ на введение препарата ВИМИЗАЙМ™ пациентам перед инфузией следует назначать антигистаминные препараты в сочетании с жаропонижающими средствами или без них. Лечение РСИ определяется тяжестью реакции и включает в себя снижение скорости инфузии (вплоть до полной временной приостановки инфузии) и/или дополнительное назначение антигистаминных препаратов, жаропонижающих средств и/или глюкокортикостероидов. В ряде случаев при лечении пациентов, у которых возникали РСИ, при последующих инфузиях требовалось снижение скорости введения и профилактическое назначение дополнительных лекарственных средств.

При развитии тяжелой РСИ следует немедленно остановить введение препарата ВИМИЗАЙМ™ и начать соответствующее лечение. Необходимо учитывать риски и преимущества возобновления введения элосульфазы альфа после возникновения тяжелых реакций.

Иммуногенность

При применении препарата ВИМИЗАЙМ™, также как при применения других лекарственных препаратов белковой природы, возможно развитие иммуногенных реакций. На оценку частоты образования антител в значительной степени оказывают влияние чувствительности и специфичности используемых лабораторных тестов. Кроме того, на частоту выявления антител (в том числе нейтрализующих) может оказывать влияние ряд других факторов: особенность методологии выполнения анализа, обработки образцов, время их сбора, прием сопутствующих препаратов и основное заболевание. По этой причине сравнение частоты образования антител к препарату ВИМИЗАЙМ™ с частотой образования антител к другим препаратам может быть неправомочным.

У всех пациентов, получавших лечение препаратом ВИМИЗАЙМ™, отмечалось

образование антител к препарату, минимум 1 раз в течение исследования выявлялись нейтрализующие антитела, способные препятствовать связыванию препарата с катион-независимым маннозо-6- фосфатным рецептором. На протяжении исследования у больных наблюдалось повышение эффективности лечения и постепенное снижение концентрации кератансульфата в моче, независимо от присутствия антител к препарату. Связи между высоким титром антител или наличием нейтрализующих антител и снижением эффективности или развитием анафилаксии и прочих реакций гиперчувствительности не наблюдалось. Антитела класса IgE к элосульфазе альфа обнаруживались у ≥10% пациентов, получавших лечение, и не всегда сопровождались развитием анафилаксии или других реакций гиперчувствительности и/или отказом от лечения.

Передозировка

Случаи передозировки в клинических исследованиях не наблюдались.

Взаимодействие

Исследования взаимодействия препарата ВИМИЗАЙМ™ с другими лекарственными средствами не проводились.

Нельзя смешивать препарат ВИМИЗАЙМ™ в одном инфузионном пакете с другими препаратами.

Препарат ВИМИЗАЙМ™ разводят только раствором натрия хлорида 9 мг/мл (0,9%) (см. раздел «Инструкция по приготовлению и введению препарата»).

Особые указания

Очень важно, особенно в случае тяжелых форм заболеваний, начать лечение как можно раньше, до появления необратимых клинических проявлений заболевания.

Анафилактические и тяжелые аллергические реакции

Как и в случае внутривенного применения других лекарственных препаратов белковой природы, возможно развитие тяжелых реакций

гиперчувствительности. У некоторых пациентов, получавших препарат ВИМИЗАЙМ™, наблюдалась анафилаксия и тяжелые аллергические реакции (см. Таблица 3). При развитии подобных реакций следует немедленно прекратить инфузию и начать проведение соответствующего лечения. Пациентам, у которых в прошлом отмечались тяжелые аллергические реакции на введение препарата ВИМИЗАЙМ™, при последующих введениях следует соблюдать осторожность.

Реакции, связанные с инфузией

Тяжесть реакций, связанных с инфузией, была преимущественно низкой или средней, частота была выше в течение первых 12 недель лечения и со временем имела тенденцию к снижению. В связи с вероятностью возникновения РСИ на введение препарата ВИМИЗАЙМ™ пациентам перед инфузией следует назначать антигистаминные препараты в сочетании с жаропонижающими препаратами или без них. Лечение РСИ определяется тяжестью реакции и включает в себя снижение скорости инфузии (вплоть до полной временной приостановки инфузии) и/или дополнительное назначение антигистаминных препаратов, жаропонижающих препаратов и/или глюкокортикостероидов. В ряде случаев при лечении пациентов, у которых возникали РСИ, при последующих инфузиях требовалось снижение скорости введения и профилактическое назначение дополнительных лекарственных средств.

При развитии тяжелой РСИ следует немедленно остановить введение препарата ВИМИЗАЙМ™ и начать соответствующее лечение. В случае возникновения тяжелых реакций, необходимо учитывать риски и пользу последующих инфузий элосульфазы альфа для пациента.

Компрессия спинного мозга или компрессия шейного отдела спинного мозга

Компрессия спинного мозга или шейного отдела спинного мозга (КСМ) является тяжелым осложнением МПС IV_A и может развиваться при естественном течении заболевания. В клинических испытаниях КСМ возникала как у пациентов, получавших инфузии препаратом ВИМИЗАЙМ™, так и у пациентов, получавших плацебо. За пациентами с МПС

IV_A необходимо вести наблюдение на предмет выявления признаков и симптомов КСМ (боль в спине, паралич конечностей ниже уровня компрессии, недержание мочи и кала) и обеспечить им необходимый клинический уход.

При необходимости ограничения потребления солей натрия

Лекарственный препарат ВИМИЗАЙМ™ содержит 8 мг натрия на флакон; кроме того, препарат разводят в растворе натрия хлорида 9 мг/мл (0,9%) для инфузии (см. раздел «Инструкция по приготовлению и введению препарата»). Нужно учитывать данную информацию пациентам, находящимся на диете с ограничением употребления солей натрия.

D-сорбит

Пациентам с редкой наследственной проблемой непереносимости фруктозы не следует принимать данный препарат.

Репродуктивная функция

Нарушений репродуктивной функции в доклинических исследованиях элосульфазы альфа не наблюдалось.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

Исследования по изучению влияния препарата ВИМИЗАЙМ™ на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами не проводились. При применении препарата ВИМИЗАЙМ™ наблюдались случаи головокружения, что может отрицательно повлиять на способность пациентов к осуществлению деятельности, требующей повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Форма выпуска

По 5,0 мл во флаконе из бесцветного боросиликатного стекла 1-го гидролитического класса согласно Евр. Ф., раздел 3.2.1, герметично укупоренный бутиловой резиновой пробкой с фторполимерным покрытием и обжатый алюминиевым колпачком с отщелкивающейся полипропиленовой

крышкой.

По одному флакону вместе с инструкцией по применению в пачке из картона.

Условия хранения

Хранить в оригинальной упаковке в холодильнике при температуре от +2 до +8 °С.

Не замораживать и не встряхивать.

Хранить в защищенном от света месте.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

Не применять после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска из аптек

Отпускают по рецепту.