МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
по применению лекарственного препарата для медицинского применения

НУЛОДЖИКС®
NULOJIX®

РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР:

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ ПРЕПАРАТА: Нулоджикс®

МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ (МНН): Белатацепт

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: лиофилизат для приготовления раствора для инфузий

СОСТАВ
Каждый флакон содержит* *активное вещество* – белатацепт 275,0 мг.
Вспомогательные вещества: сахароза 550,0 мг, натрия дигидрофосфата моногидрат 38,0 мг, натрия хлорид 6,4 мг, хлористоводородная кислота – q.s. до pH 7,5, натрия гидроксид – q.s. до pH 7,5.
* Фасовка производится с учетом перезакладки в 10%, что необходимо для гарантии полного извлечения заявленной дозировки. При этом извлекаемое количество белатацепта из одного флакона – 250 мг.

ОПИСАНИЕ
Пористая масса или порошок белого или почти белого цвета.
Описание восстановленного раствора (25 мг/мл)
Прозрачный или опалесцирующий, бесцветного или светло-желтого цвета раствор.

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА
Иммунодепрессивное средство
Код АТХ: L04AA28

ИММУНОБИОЛОГИЧЕСКИЕ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакодинамика

Белатацепт представляет собой растворимый белок, состоящий из модифицированного внеклеточного домена антигена-4 цитотоксических Т-лимфоцитов (CTLA-4), в котором была произведена замена двух аминокислот (лейцина в 104 позиции на глутаминовую кислоту, аланина в 29 позиции – на тирозин), связанного с частью Fc фрагмента иммуноглобулина G1 (IgG1) человека. Белатацепт является рекомбинатным белком, получаемым с использованием методов генной инженерии на выделенной культуре клеток млекопитающих. Белатацепт селективно модулирует ключевой ко-стимулирующий сигнал, необходимый для полной активации Т-лимфоцитов. Активированные Т-лимфоциты являются основными медиаторами иммунологического ответа отторжения трансплантированного органа. Для полной активации Т-лимфоцитов

требуется 2 сигнала от антигенпрезентирующих клеток: первый - через распознавание специфического антигена рецепторами Т-клеток (сигнал 1); второй (неспецифический) ко-стимулирующий сигнал за счет связывания молекул CD80 и CD86, экспрессированных на поверхностной мембране с рецепторами CD28, экспрессированными на мембране Т-лимфоцитов. Белатацепт специфически блокирует взаимодействие CD 28 с CD80 и CD86, селективно ингибируя ключевой ко-стимулирующий сигнал, необходимый для активации Т-лимфоцитов. В результате модификации фрагмента CTLA-4, белатацепт более активно связывается с молекулами CD80 и CD86, чем исходная форма CTLA4-IgG1. Это позволяет добиться уровня иммуносупрессии, необходимого для подавления реакции отторжения трансплантата и предупреждения его дисфункции.

В исследованиях in vitro белатацепт ингибировал пролиферацию Т-лимфоцитов и снижал продукцию цитокинов (интерлейкина-2, интерферона-γ, интерлейкина-4 и ФНО-альфа). Ингибирование ответа Т-лимфоцитов на аллогенный антиген является важнейшим фактором предотвращения отторжения трансплантата. В доклинических исследованиях по пересадке почки у приматов белатацепт в виде монотерапии или в комбинации со стандартной терапией значительно увеличивал время жизни трансплантата по сравнению с плацебо, уменьшая выработку антител против антигенов донорского органа.

Фармакокинетика

Значения фармакокинетических параметров приведены в таблице 1.

Таблица 1. Фармакокинетические параметры (средние значения и доверительные интервалы)

Фармакокинетические параметры	**Здоровые добровольцы после однократного введения 10 мг/кг n=15**	**Пациенты с пересаженной почкой после многократных введений 10 мг/кг** n = 14**	**Пациенты с пересаженной почкой после многократных введений 5 мг/кг*** n = 14**
Максимальная концентрация (Cmax) (мкг/мл)	300±77 (190-492)	247±68 (161-340)	139±28 (80-176)
AUC* (мкг*ч/мл)	26398±5175 (18964-40684)	22252±7868 (13575-42144)	14090±3860 (7906-20510)
Период полувыведения (t1/2) (дни)	9.8±2.8 (6.4-15.6)	9.8±3.2 (6.1-15.1)	8.2±2.4 (3.1-11.9)
Системный клиренс (CL) (мл/ч/кг)	0.39±0.07 (0.25-0.53)	0.49±0.13 (0.23-0.70)	0.51±0.14 (0.33-0.75)
Кажущийся объем распределения (Vss) [л/кг]	0.09±0.02 (0.07-0.15)	0.11±0.03 (0.067-0.17)	0.12±0.03 (0.09-0.17)

* - *Для пациентов с пересаженной почкой площадь под кривой AUC определяли после многократных введений с интервалами– 4 недели.*

*** Дозу 10 мг/кг вводили в День* 1 – день операции, до проведения трансплантации; День 5, День 14, День 28 после трансплантации

**** Дозу 5 мг,кг вводили 1 раз в 4 недели (плюс-минус 3 дня), начиная с конца 16-ой недели после трансплантации*

Фармакокинетика белатацепта у здоровых добровольцев и у пациентов с пересаженной почкой была сопоставима. При однократной внутривенной инфузии здоровым добровольцам наблюдалось пропорциональное увеличение значений Cmax и AUC (площадь под кривой «концентрация-время») в интервале доз от 1 мг/кг до 20 мг/кг. Концентрация в сыворотке крови достигает равновесного состояния на 8-ой неделе при назначении в раннем посттрансплантационном периоде и остается стабильной при постоянной терапии в течение 6 месяцев. При определении через 1, 4 и 6 месяцев после трансплантации средние значения минимальной концентрации составили 22.7 (11.1 – 45.2) мкг/мл, 7.6 (2.1 – 18.0) мкг/мл и 4.0 (1.5 – 6.6) мкг/мл, соответственно.

Фармакокинетика белатацепта не изменялась при его применении в течение 1 года после трансплантации почки. Минимальные концентрации белатацепта поддерживались в течение 5 лет после трансплантации на фоне рекомендуемого режима терапии белатацептом.

Системная кумуляция белатацепта в организме была минимальной при продолжительном повторном введении препарата в дозе 5-10 мг/кг с интервалами в 1 месяц.

Фармакокинетика у особых категорий пациентов

Было выявлено, что более высокий клиренс белатацепта наблюдается у пациентов с повышенной массой тела.
Возраст, пол, раса, функция почек (оценка по значению гломерулярной фильтрации), функция печени (оценка по концентрации альбуминов), сахарный диабет и проведение сеансов диализа не влияют на клиренс белатацепта.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Белатацепт в комбинации с глюкокортикостероидами и микофенолата мофетилом применяется для профилактики отторжения трансплантата почки у взрослых. Перед началом данной терапии рекомендуется назначение антагониста рецепторов интерлейкина-2 (IL-2) (базиликсимаб).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- Гиперчувствительность к белатацепту и/или любому из вспомогательных компонентов препарата.
- Серонегативный или неустановленный серологический статус в отношении вируса Эпштейна-Барр.
- Возраст до 18 лет (безопасность и эффективность не установлены).
- Период лактации.

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

Белатацепт следует с осторожностью применять у пациентов с хроническими рецидивирующими инфекциями; состояниями, предрасполагающими к инфекциям (сахарный диабет). Введение белатацепта следует прекратить в случае развития инфекционного заболевания.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И ЛАКТАЦИИ

Не существует достаточных сведений о применении белатацепта у беременных женщин. Препарат Нулоджикс может применяться при беременности, только если потенциальная польза применения у матери превышает потенциальный риск для плода.

Также нет данных о том, проникает ли белатацепт в грудное молоко. В связи с этим кормить грудью при применении препарата не следует.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Белатацепт вводят в виде внутривенной инфузии в течение 30 минут. Режим дозирования приведен в таблице (с учетом массы тела пациента) и не должен изменяться в течение терапии, если колебания массы тела пациента не превышают 10%:

День относительно операции трансплантации почки	**Доза**
День 1 – день операции, до проведения трансплантации	10 мг/кг
День 5, день 14, день 28 после трансплантации	10 мг/кг
Последний день 8-й недели, последний день 12 недели после трансплантации	10 мг/кг
Поддерживающий режим: каждые 4 недели (± 3дня), начиная с конца 16 недели после трансплантации	5 мг/кг

При лечении белатацептом премедикация не требуется. Микофенолата мофетил принимают в предписанном врачом режиме, разделив суточную дозу (обычно 2 г) на два приема в соответствии с временем суток и приемами пищи. На основании результатов анализа суточная доза препарата может быть скорректирована.

Применение глюкокортикостероидов следует начать в день трансплантации: метилпреднизолон вводят в дозе 500 мг внутривенно перед началом операции (в операционном зале); на следующий день вводят 250 мг внутривенно; на 3-ий день - 100 мг внутрь; с 4-ого по 14-ый день - преднизон или преднизолон внутрь в дозе 20-30 мг; затем – постепенно снизить дозу до 2,5 мг в день.

Базиликсимаб вводят только внутривенно в виде инфузии, в периферическую или центральную вены. Восстановленный раствор базиликсимаба (20 мг/5 мл) разводят до объема 50 мл 0,9% раствором натрия хлорида или 5% раствором декстрозы и вводят в виде внутривенной инфузии длительностью 20-30 минут. Первая доза 20 мг вводится в день трансплантации; 2-ая доза 20 мг – на 4-ый день после операции. Вторая доза базиликсимаба не назначается, если пациент принял или будет принимать антилимфоцитарные лекарственные препараты.

Инструкции по приготовлению и введению препарата

Раствор белатацепта не должен использоваться с применением оборудования, содержащего силикон.

После удаления защитной пластиковой крышки, пробку протирают стерильной ватой смоченной в спирте. Содержимое одного флакона растворяют в 10,5 мл воды для инъекций или 0,9% раствора натрия хлорида для инъекций, или 5% раствора декстрозы для инъекций, используя одноразовый бессиликоновый шприц (размер иглы 18 – 21) и не вскрывая флакона. Для уменьшения пенообразования растворитель добавляют медленно, придерживая поршень шприца пальцами. Струю растворителя направляют строго на стенку флакона (а не на лиофилизат). Осторожно перемешивают содержимое, вращая флакон круговыми движениями. НЕ ВСТРЯХИВАТЬ. После растворения лиофилизата из флакона следует выпустить воздух через иглу, чтобы удалить все пузырьки, которые

могли образоваться. Полученный концентрат должен быть бесцветным или бледно-желтым. Нельзя использовать мутный раствор, раствор другого цвета или содержащий инородные частицы.

Для расчета дозы используют следующие вычисления:

- Масса пациента (в кг) X дозу белатацепта (в мг/кг) (5 или 10 мг/кг) = общая доза белатацепта (в мг);
- Объем концентрата (мл) = доза белатацепта (в мг) / 25;

Полученный концентрат (25 мг/мл) разбавляют растворителем согласно схеме, приведенной ниже, для получения инъекционного раствора с концентрацией 2 – 10 мг/мл.

Первоначальный раствор (для восстановления лиофилизата)	***Раствор для разведения концентрата (25 мг/мл) до инъекционного раствора (2-10 мг/мл)***
Вода для инъекций	- 0,9% раствор натрия хлорида или - 5% раствор декстрозы
0,9% раствор натрия хлорида	- 0,9% раствор натрия хлорида
5% раствор декстрозы	- 5% раствор декстрозы

Из сосуда с подходящим инфузионным раствором (50 - 250 мл) отбирают объем равный объему добавляемого концентрата. Затем в оставшийся раствор, используя тот же бессиликоновый шприц что и для восстановления лиофилизата, медленно добавляют концентрат, затем осторожно, круговыми движениями, перемешивают раствор.

Готовый раствор используют для внутривенного введения пациенту в асептических условиях. Инфузию проводят немедленно или в течение 24 ч после растворения лиофилизата. Готовый раствор должен храниться в холодильнике при температуре от 2°С до 8°С защищенным от света (при хранении общее время нахождения раствора при комнатной температуре и на свету не должно превышать 4 ч).
Непосредственно перед введением препарата его следует осмотреть, чтобы убедиться в том, что цвет раствора не изменился, и в нем нет посторонних частиц.
Если перед введением в растворе наблюдаются посторонние частицы или изменение цвета, раствор необходимо вылить.
Приготовленный инфузионный раствор вводят в течение 30 минут через инфузионную систему со стерильным апирогенным фильтром с низкой способностью связывать белки (размер пор от 0,2 до 1,2 мкм). Белатацепт нельзя вводить одновременно с другими препаратами через одну инфузионную систему.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Ниже перечислены нежелательные лекарственные реакции (НЛР) при применении белатацепта в клинических исследованиях. НЛР представлены по органам и системам и

частоте: очень частые (≥10%); частые (≥1% и <10%); нечастые (≥0.1% и <1%); редкие (≥0.01% и <0.1%).

1. Инфекции и инвазии	Очень частые	Инфекции мочевыводящих путей, инфекции верхних дыхательных путей, бронхит, назофарингит, цитомегаловирусная инфекция
	Частые	Сепсис, гастроэнтерит, простой и опоясывающий герпес, кандидоз, в т.ч. полости рта, грипп, инфекции нижних дыхательных путей, пневмония, ринит, синусит, пиелонефрит, раневые инфекции, полиомавирусные инфекции, онихомикоз, вирусный гастроэнтерит, воспаление подкожной клетчатки, разноцветный лишай, инфекция, вызванная Escherichia coli, локализованные инфекции
	Нечастые	Нефропатия, вызванная полиомавирусом, генитальный герпес, стафилококковые инфекции, цитомегаловирусный колит, прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия, грибковая инфекция центральной нервной системы (ЦНС)
2. Доброкачественные и злокачественные опухоли (включая кисты и полипы)	Частые	Кожные папилломы, плоскоклеточный рак кожи, базальноклеточный рак, лимфоцеле
	Нечастые	Лимфопролиферативные нарушения, вызванные вирусом Эпштейна-Барр
3. Со стороны органов кроветворения	Очень частые	Анемия, лейкопения
	Частые	Тромбоцитопения, нейтропения, лейкоцитоз, лимфопения, полицитопения
	Нечастые	Моноцитопения
4. Нарушения со стороны иммунной системы	Частые	Снижение концентрации иммуноглобулина G, снижение концентрации иммуноглобулина M
5. Метаболические нарушения	Очень частые	Гипофосфатемия, гипокалиемия, гиперкалиемия, дислипидемия, гипергликемия, гипокальциемия, гиперхолестеринемия
	Частые	Гипомагнемия, гиперурикемия, увеличение или снижение массы тела,

		ацидоз, сахарный диабет, дегидратация
6. Психические расстройства	Очень частые	Бессонница, тревожность
7. Неврологические расстройства	Очень частые	Головная боль
	Частые	Тремор, парестезия
	Нечастые	Энцефалит, Синдром Гийена-Барре
8. Со стороны сердечно-сосудистой системы	Очень частые	Артериальная гипертензия, артериальная гипотензия
	Частые	Венозный тромбоз, тахикардия, брадикардия, гематомы, фибрилляция предсердий
9. Со стороны органов дыхания	Очень частые	Кашель, диспноэ
	Частые	Охриплость, боли в ротовой полости и гортани, отек легкого
10. Со стороны желудочно-кишечного тракта	Очень частые	Запор, диарея, тошнота, рвота, абдоминальные боли
	Частые	Стоматит, в том числе афтозный, диспепсия, гастрит
	Нечастые	Желудочно-кишечные расстройства
11. Со стороны печени и желчевыводящих путей	Частые	Повышение активности «печеночных» ферментов, цитолитический гепатит
12. Со стороны кожи и подкожной клетчатки	Частые	Акне, зуд, алопеция, сыпь, гипергидроз, повышенное ночное потоотделение, повреждения кожи
13. Со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани	Очень частые	Артралгия, боли в спине, боли в конечностях
	Частые	Миалгия, мышечно-скелетная боль
14. Со стороны почек и мочевыводящих путей	Очень частые	Повышение концентрации креатинина, протеинурия, дизурия, дисфункция трансплантата почки
	Частые	Некроз почечных канальцев, хроническая нефропатия трансплантата почки, тромбоз почечной вены, гематурия, протеинурия, гидронефроз, почечная недостаточность, недержание мочи
	Нечастые	Тромбоз почечной артерии
15. Общие симптомы и реакции в месте введения	Очень частые	Боль при введении, боль в месте введения, периферические отеки,

		лихорадка
	Частые	Утомляемость, плохое самочувствие, боли в груди, расхождение краев раны. тромбоз артериовенозной фистулы

В клинических исследованиях более чем у 2% пациентов к 3-му году применения белатацепта наблюдались следующие серьезные нежелательные реакции: инфекции мочевыводящих путей, цитомегаловирусная инфекция, лихорадка, повышение концентрации креатинина в сыворотке крови, пиелонефрит, диаррея, гастроэнтерит, дисфункция трансплантанта почки, лейкопения, пневмония, анемия, базально-клеточный рак, дегидратация.
Самыми частыми нежелательными реакциями (более чем у 20% пациентов) к 3-му году применения белатацепта были диарея, анемия, инфекции мочевыводящих путей, переферические отеки, запор, артериальная гипертензия, лихорадка, тошнота, дисфункция трансплантанта, кашель, рвота, лейкопения, гипофосфатемия и головная боль.
Нежелательные реакции, такие как почечная тромбоэмболия и цитомегаловирусная инфекция разившиеся на 3-м году лечения белатацептом, привели к прерыванию терапии или отмене препарата более чем у 1% пациентов.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Белатацепт вводится в виде внутривенной инфузии под медицинским наблюдением. Дозы до 20 мг/кг не вызывали явных токсических эффектов. При передозировке рекомендуется наблюдение врача и, при необходимости, симптоматическое лечение.
Случаев передозировки не зарегистрировано.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ

Белатацепт представляет собой рекомбинатный белок, который не метаболизируется с помощью ферментных систем цитохрома Р450 и уридиндифосфат-глюкуронилтрансферазы (УДФ-ГУТ), в связи с чем не предполагается наличия у него способности вызывать ингибирование или индукцию этих ферментов. Кроме того, при изменении активности изоферментов системы цитохрома Р450 или УДФ-ГУТ в результате приема сопутствующих препаратов, не ожидается влияния на метаболизм и выведение белатацепта.

При введении дозы микофенолата мофетила продолжительность жизни микофенольной кислоты (активного метаболита микофенолата мофетила) приблизительно на 40% выше при совместном назначении с белатацептом, чем при совместном применении с циклоспорином, поскольку белатацепт не препятствует гепатоэнтеральной рециркуляции микофенольной кислоты. Клиническая значимость увеличения продолжительности жизни микофенольной кислоты неизвестна.

Иммуносупрессивная терапия снижает эффект вакцинации.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Посттрансплантационное лимфопролиферативное расстройство

При назначении белатацепта повышается риск развития посттрансплантационного лимфопролиферативного заболевания (в первую очередь с вовлечением ЦНС). Следует

уделять особое внимание пациентам с впервые выявленными симптомами неврологических и когнитивных расстройств и изменениями поведения, а также при ухудшении уже имевшейся подобной симптоматики.
В клинических исследованиях применение препарата у пациентов серонегативных по вирусу Эпштейна-Барр приводило к значительно более высокой частоте возникновения посттрансплантационного лимфопролиферативного заболевания по сравнению с серопозитивными пациентами. Ввиду этого, перед назначением препарата следует определить серологический статус пациента по этому вирусу. Противопоказано применение препарата у пациентов с серонегативным или неустановленным серологический статусом.

Другими факторами риска развития посттрансплантационного лимфопролиферативного заболевания являются цитомегаловирусная инфекция и применение антилимфоцитарных лекарственных препаратов в случае развития реакции острого отторжения трансплантата. Следует соблюдать осторожность при применении этих препаратов. Рекомендуется проводить профилактику цитомегаловирусной инфекции как минимум в течение 3-х месяцев после операции трасплантации почки.

Инфекции

Использование иммунодепрессантов, включая белатацепт, может повысить чувствительность к бактериальным, вирусным, грибковым и протозойным инфекциям, включая оппортунистические, туберкулез, герпес, которые могут приводить к серьезным, в том числе фатальным последствиям. Профилактику цитомегаловирусной инфекции рекомендуется проводить в течение не менее 3-х месяцев после транстплантации, особенно у пациентов группы риска. Профилактику пневмоцистной пневмонии рекомендуется проводить в течение не менее 6 месяцев после трансплантации. Перед назначением белатацепта необходимо проводить кожную туберкулиновую пробу для выявления наличия туберкулезной инфекции. При наличии положительной реакции, перед назначением препарата необходимо провести стандартную противотуберкулезную терапию.

Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия

Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (ПМЛ) - редкая оппортунистическая инфекция ЦНС, вызываемая JC полиомавирусом. ПМЛ, обычно диагностируется при помощи сканирования мозга методами магнитно-резонансной или компьютерной томографии, а также исследованиями спинномозговой жидкости на наличие ДНК JC полиомавируса методом полимеразной цепной реакции. В случае подозрения на ПМЛ и при невозможности подтверждения диагноза стандартными методами может применяться биопсия мозга. Следует уделять особое внимание пациентам с впервые выявленными симптомами неврологических и когнитивных расстройств, а также пациентам с изменениями поведения и когнитивными расстройствами. При выявлении ПМЛ у пациента следует рассмотреть возможность уменьшения дозы иммуносупрессорной терапии или ее отмены, учитывая риск отторжения пересаженной почки.

Нефропатия, вызванная вирусом полиомы

Ввиду повышенного риска развития нефропатии, вызываемой полиомавирусом, необходим мониторинг для выявления риска развития данного заболевания у пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию. При выявлении признаков вирусной нефропатии следует рассмотреть возможность уменьшения иммуносупрессорной терапии

в соответствии с рекомендациями по применению микофенолата мофетила. Режим дозирования препарата Нулоджикс изменять нежелательно, так как уменьшение его доз и изменение режима дозирования в клинических исследованиях не изучено.

Опухоли

В связи с повышением риска развития злокачественных новообразований, включая рак кожи, при применении иммунодепрессантов пациентам следует предохранять кожу от воздействия ультрафиолетового излучения.

Аллергические реакции

Аллергические реакции на введение препарата наблюдались у 5% пациентов, получающих белатацепт в течение 3-х лет. При возникновении серьезной аллергической реакции или анафилаксии применение препарата должно быть прекращено.

Вакцинация

Во время лечения белатацептом и в течение 3 месяцев после его отмены не должна проводиться вакцинация живыми вакцинами. Лекарства, влияющие на иммунную систему, включая белатацепт, могут уменьшать эффективность вакцинации.

Влияние на способность управлять автотранспортом и работать с механизмами
Влияние на способность управлять автотранспортом и работать с механизмами не установлена. Пациент должен быть проинформирован о том, что при развитии недомогания и слабости в период лечения необходимо воздерживаться от вождения автотранспорта и занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

ФОРМА ВЫПУСКА

Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий 250 мг.
По 275 мг активного вещества в стеклянный флакон тип I, укупоренный бутилрезиновой пробкой и алюминиевым колпачком с защитной пластиковой крышкой.
1 или 2 комплекта (флакон с препаратом и шприц бессиликоновый) помещают в коробку картонную.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

При температуре от 2 до 8 ^{0}C в защищенном от света месте.
Хранить в недоступном для детей месте!

СРОК ГОДНОСТИ

2 года.
Не применять препарат по истечении срока годности, указанного на упаковке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА

Отпускают по рецепту.

ЮРИДИЧЕСКОЕ ЛИЦО, НА ИМЯ КОТОРОГО ВЫДАНО РЕГИСТРАЦИОННОЕ УДОСТОВЕРЕНИЕ

Бристол-Майерс Сквибб Компани
345, Парк-авеню, г. Нью-Йорк,
штат Нью-Йорк, США

Bristol-Myers Squibb Company
345, Park Avenue, New York, New York, USA

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ, ФАСОВЩИК (ПЕРВИЧНАЯ УПАКОВКА)

Бристол-Майерс Сквибб Холдингс Фарма Лтд.
Манати, Пуэрто-Рико, США, 00674
Bristol-Myers Squibb Holdings Pharma Ltd.,
Manati, Puerto Rico,USA, 00674

УПАКОВЩИК (ВТОРИЧНАЯ/ТРЕТИЧНАЯ УПАКОВКА), ВЫПУСКАЮЩИЙ КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА
Бристол-Майерс Сквибб С.р.Л., Италия
Локалита Фонтана дел Черазо, 03012, Ананьи (ФР), Италия
Bristol-Myers Squibb S.r.L., Italy
Localita Fontana del Ceraso, 03012 Anagni (FR), Italy

ПРЕТЕНЗИИ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ НАПРАВЛЯТЬ ПО АДРЕСУ

ООО «Бристол-Майерс Сквибб», Россия
105064, Москва, ул. Земляной вал, д. 9,
Тел.: +7 (495) 755-92-67, факс: +7 (495) 755-92-62

Старший менеджер департамента
нормативного обеспечения и качества Н.Ю. Семенова

