ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению препарата
ДОКСОРУБИЦИН-ТЕВА
(DOXORUBICIN-TEVA)

Регистрационный номер:
Торговое название препарата: Доксорубицин-Тева
Международное непатентованное название: доксорубицин (doxorubicin)
Лекарственная форма: лиофилизат для приготовления раствора для внутрисосудистого и внутрипузырного введения

Состав
1 флакон содержит: ***активное вещество:*** доксорубицина гидрохлорид 10 мг и 50 мг;
вспомогательные вещества: лактозы моногидрат

Описание
Лиофилизированный порошок или масса от оранжево-красного до красного цвета
Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевое средство, антибиотик
Код АТХ: L01DB01

Фармакологические свойства
Фармакодинамика. Доксорубицин - противоопухолевый антибиотик антрациклинового ряда, выделенный из культуры *Streptomyces peucetius var. caesius*.
Оказывает антимитотическое и антипролиферативное действие. Механизм действия заключается во взаимодействии с ДНК, ингибировании топоизомеразы II, ДНК и РНК полимераз, образовании свободных радикалов и прямом воздействии на мембраны клеток, что приводит к подавлению репликации ДНК и синтеза нуклеиновых кислот, а также к прямому цитотоксическому действию. Клетки чувствительны к препарату в S- и G_2-фазах митоза.
Фармакокинетика. После внутривенного введения доксорубицин демонстрирует многофазовое распределение: в течение 10 мин происходит быстрый захват доксирубицина тканями, при этом его концентрация в плазме крови снижается на 50%; длительный период полувыведения обусловлен второй фазой - фазой медленной элиминации из тканей. Наибольшие концентрации отмечаются в печени, почках, легких, селезенке, миокарде. Через гематоэнцефалический барьер доксорубицин не проникает, проникает через плаценту, проникает в грудное молоко, из желудочно-кишечного тракта не всасывается. Связь с белками плазмы крови составляет 50-85%. Кажущийся объем распределения составляет 20-30л/кг. Клиренс доксорубицина из плазмы варьирует от 8 до 20 мл/мин/кг.
Доксорубицин частично метаболизируется в печени с образованием активного метаболита доксорубицинола, в меньшей степени с образованием агликона, связывается с глюкуронидами и сульфатами. Ферментативное восстановление доксорубицина под действием оксидаз, редуктаз и дегидрогеназ приводит к образованию свободных радикалов, что может способствовать проявлению кардиотоксического действия. Период полувыведения ($T_{½}$) - 20-48 ч для доксорубицина и доксорубицинола. Выведение: с желчью - 40% в неизмененном виде в течение 7 дней, почками - 5-12% доксорубицина и его метаболитов в течение 5 дней.

Системный клиренс доксирубицина значительно снижается у женщин с ожирением, масса тела которых составляет более 130% от оптимальной.

Фармакокинетика в особых группах.

Дети

Клиренс доксорубицина у детей старше 2-х лет превышает таковой у взрослых. Клиренс у детей младше 2-х лет приближается к значениям клиренса у взрослых.

Пожилые

Коррекции дозы с учетом возраста не требуется.

Пол

Средний клиренс доксорубицина у мужчин значительно выше, чем у женщин. Однако, терминальный период полувыведения доксорубицина у мужчин - более длительный по сравнению с женщинами (54 и 35 ч соответственно).

Раса

Влияние расы на фармакокинетику доксорубицина не изучалось.

Нарушение функции печени

У пациентов с нарушением функции печени клиренс доксорубицина и доксорубицинола снижается, $T_{1/2}$ увеличивается.

Нарушение функции почек

Влияние функции почек на фармакокинетику доксорубицина не изучалось.

Показания к применению

Острый лимфобластный лейкоз, острый миелобластный лейкоз, болезнь Ходжкина и неходжкинские лимфомы, остеосаркома, саркома Юинга, саркома мягких тканей, метастатический рак молочной железы, рак желудка, мелкоклеточный рак легкого, мезотелиома, рак пищевода, нейробластома, опухоль Вильмса, саркома Капоши, множественная миелома, рак яичников, инсулинома, карциноид, рак головы и шеи, рак щитовидной железы, злокачественная тимома, рак яичников, герминогенные опухоли яичка, рак эндометрия, рак шейки матки, саркома матки, рабдомиосаркома, остеогенная саркома, рак мочевого пузыря (лечение и профилактика рецидивов после оперативного вмешательства).

Противопоказания

- Гиперчувствительность к доксорубицину или любому другому компоненту препарата, а также к другим антрациклинам;
- Беременность и период кормления грудью
- Внутривенное введение противопоказано при: выраженной миелосупрессии (количество нейтрофилов менее 1500 клеток/мм^3), предшествующей терапии другими антрациклинами или антрацендионами в предельных суммарных дозах; выраженной печеночной недостаточности; тяжелой сердечной недостаточности и аритмиях, недавно перенесенном инфаркте миокарда, острых вирусных инфекциях (в т.ч. при ветряной оспе, опоясывающем герпесе);
- Введение в мочевой пузырь противопоказано при инфекциях мочевыводящих путей, инвазивных опухолях с проникновением в стенку мочевого пузыря, воспалении мочевого пузыря.

С осторожностью

У пациентов с факторами риска развития кардиотоксичности, при уратном нефролитиазе (в т.ч. в анамнезе), применении в составе комбинированной противоопухолевой терапии, а также в сочетании с лучевой или другой противоопухолевой терапией, у пациентов с нарушением функции печени, с опухолевой инфильтрацией костного мозга (может

потребоваться снижение стартовых доз или увеличение интервалов между дозами), детский возраст, у пациентов с ожирением.

Способ применения и дозы

Внутривенно, внутрипузырно.

Доксорубицин-Тева применяется как в качестве монотерапии, так и в сочетании с другими противоопухолевыми препаратами, в связи с чем, при выборе доз и режима введения препарата следует руководствоваться данными специальной литературы. Восстановленный раствор препарата рекомендуется использовать сразу после приготовления.

Внутривенное введение

Суммарная доза доксорубицина не должна превышать 550 мг/м^2. Для пациентов, получавших ранее лучевую терапию области средостения/перикардиальной области или принимавших другие кардиотоксичные препараты, суммарная доза доксорубицина не должна быть более 400 мг/м^2, введение препарата следует проводить под строгим мониторингом функции сердца.

В качестве монотерапии рекомендованная доза на цикл составляет 60-75 мг/м^2 каждые три недели. Обычно препарат вводится однократно в течение цикла; однако, цикловую дозу можно разделить на несколько введений, например, введение по 20-30 мг/м^2/сут в течение 3 дней подряд каждые 3-4 недели.

Для уменьшения риска токсического действия, особенно кардиотоксичности, пациентам может быть назначен еженедельный режим введения препарата по 10-20 мг/м^2 и продолжительность инфузий может быть продлена до 24 часов.

В комбинации с другими противоопухолевыми препаратами доза доксорубицина может быть снижена до 30-60 мг/м^2 каждые 3-4 недели.

Повторные введения препарата возможны только при исчезновении всех признаков токсичности (в особенности желудочно-кишечной и гематологической).

Нарушение функции печени: У пациентов с гипербилирубинемией доза доксорубицина должна быть уменьшена в соответствии с концентрацией общего билирубина:

- на 50% от рекомендованной при концентрации билирубина в сыворотке крови 12-30 мг/л;
- на 75% от рекомендованной при концентрации билирубина в сыворотке крови выше 30 мг/л.

Другие специальные группы пациентов: рекомендуется назначение более низких доз или увеличение интервалов между циклами у пациентов, которые ранее получали интенсивную химиотерапию, пациентам пожилого возраста, больным с ожирением (если масса тела составляет более 130% от идеальной, отмечается снижение системного клиренса доксорубицина), а также пациентам с опухолевой инфильтрацией костного мозга.

Приготовление раствора и введение

Лиофилизат доксорубицина растворяется 0.9% раствором натрия хлорида или водой для инъекций. Полученный раствор с необходимым количеством доксорубицина дополнительно разбавляется 0,9% раствором натрия хлорида до концентрации не более 1 мг/1 мл. Препарат вводится внутривенно медленно (в течение 3-10 мин) в порт для инъекций системы для внутривенных вливаний, во время быстрой инфузии 5% раствора декстрозы или 0.9% раствора натрия хлорида. Перед инъекцией необходимо убедиться, что игла или катетер установлены точно в вене. Избегать введения в мелкие вены и в вены над суставами; следует соблюдать осторожность и не производить венепункции и последующее введение доксорубицина на конечностях, где имеются нарушения венозного и лимфатического оттока.

Введение в мочевой пузырь

Введение в мочевой пузырь применяется для лечения поверхностных опухолей мочевого пузыря, а также профилактики рецидивов после трансуретральной резекции. Введение в

мочевой пузырь не является подходящим для лечения инвазивных опухолей с проникновением в мышечную стенку мочевого пузыря.

Рекомендуемая доза для внутрипузырного введения - 30-50 мг на инстилляцию, рекомендуемая концентрация раствора - 1 мг/1 мл воды для инъекций или 0,9% раствора натрия хлорида. Интервалы между введениями составляют от 1 недели до 1 месяца, в зависимости от целей терапии - лечение или профилактика. Длительность лечения обычно составляет от 6 до 12 месяцев. После завершения инстилляции, для обеспечения равномерного воздействия препарата на слизистую мочевого пузыря, пациенты должны переворачиваться с боку на бок каждые пятнадцать минут. Как правило, препарат должен находиться в мочевом пузыре в течение 1-2 часов. В конце инстилляции пациент должен опорожнить мочевой пузырь.

Чтобы не допустить чрезмерного разбавления препарата мочой, пациенты должны быть предупреждены о том, что им следует воздерживаться от приема жидкости в течение 12 часов перед инстилляцией. Всасывание доксорубицина при инстилляции в мочевой пузырь является незначительным.

При проявлениях местного токсического действия (химический цистит, который может проявляться дизурией, полиурией, никтурией, болезненным мочеиспусканием, гематурией, дискомфортом в области мочевого пузыря, некрозом стенки мочевого пузыря) дозу, предназначенную для инстилляции, следует растворить в 50-100 мл 0,9% раствора натрия хлорида. Особое внимание следует уделить проблемам, связанным с катетеризацией (например, при обструкции мочеиспускательного канала, обусловленной массивными внутрипузырными опухолями).

Побочное действие

Со стороны системы кроветворения: лейкопения, нейтропения, анемия, тромбоцитопения. Лейкопения и нейтропения носит дозозависимый и обратимый характер. Лейкопения обычно достигает наиболее низкого значения через 10-14 дней после введения препарата, восстановление картины крови обычно наблюдается на 21 день.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: синусовая тахикардия, тахиаритмии, атриовентрикулярная блокада, блокада ножки пучка Гиса, застойная сердечная недостаточность, кровотечение, «приливы», флебит, тромбофлебит, тромбоэмболия, септический шок, изменения на ЭКГ, бессимптомное снижение фракции выброса левого желудочка, остановка сердца.

При терапии антрациклинами существует риск развития кардиотоксичности - ранней (т.е. острой) или поздней (отсроченной). Проявлением **ранней (острой)** кардиотоксичности доксорубицина является, в первую очередь, синусовая тахикардия и/или аномалии на ЭКГ (неспецифические изменения ST-T сегмента). Также могут отмечаться тахиаритмии (включая желудочковую экстрасистолию и желудочковую тахикардию), брадикардия, атриовентрикулярная блокада и блокада ножек пучка Гиса. Возникновение этих явлений не всегда является прогностическим фактором развития впоследствии отсроченной кардиотоксичности, они редко бывают клинически значимыми, и не требуют отмены терапии доксорубицином. **Поздняя (отсроченная)** кардиотоксичность обычно развивается на поздних стадиях курса терапии или в течение 2-3 месяцев после ее прекращения, однако возможно развитие более отсроченных побочных эффектов (через несколько месяцев или даже лет после окончания терапии). Поздняя кардиотоксичность проявляется снижением фракции выброса левого желудочка и/или симптомами застойной сердечной недостаточности (ЗСН), такими как одышка, отек легких, периферические отеки, кардиомегалия и гепатомегалия, олигурия, асцит, экссудативный плеврит, перикардит, ритм галопа. Также могут отмечаться подострые явления (перикардит/миокардит). Наиболее тяжелой формой вызванной антрациклинами кардиомиопатии, которая ограничивает кумулятивную дозу препарата, является угрожающая жизни застойная сердечная недостаточность. При применении

доксорубицина, как и других цитотоксических средств, иногда наблюдалось развитие тромбофлебита и тромбоэмболии, включая тромбоэмболию легочной артерии (в некоторых случаях с летальным исходом).

Реакции на инфузии

Острые реакции на инфузии характеризуются одним или несколькими из следующих симптомов: приливы, одышка, отеки лица, головная боль, озноб, боль в груди, боль в спине, стеснение в груди и горле, лихорадка, тахикардия, зуд, сыпь, цианоз, обмороки, бронхоспазм, астма, апноэ, и гипотонии. У большинства пациентов эти реакции продолжались от нескольких часов до суток после прекращения инфузии, у некоторых пациентов было достаточно замедлить только скорость инфузии. Описаны случаи, когда из-за реакции на инфузию, доксорубицин отменяли.

Со стороны системы пищеварения: анорексия, тошнота/рвота, мукозит/стоматит, гиперпигментация слизистой оболочки полости рта, извращение вкуса, эзофагит, боль в области живота, эрозии желудка, кровотечения из желудочно-кишечного тракта, диарея, колит, дегидратация; повышение концентрации общего билирубина и активности «печеночных» трансаминаз в сыворотке крови.

Со стороны дыхательной системы: ринит, пневмония, синусит, носовое кровотечение.

Со стороны мочевыделительной системы: окрашивание мочи в красный цвет в течение 1-2 дней после введения доксорубицина, гиперурикемия, гематурия.

Со стороны органа зрения: конъюнктивит/кератит, слезотечение.

Со стороны репродуктивной системы: аменорея; олигоспермия, азооспермия.

Со стороны кожи и кожных придатков: алопеция (возобновление роста волос обычно начинается через 2-3 месяца после прекращения введения препарата), сыпь/зуд, гиперпигментация кожи и ногтей, фоточувствительность, гиперчувствительность раздраженной кожи в местах, соответствующим полям облучения после ранее проведенной лучевой терапии, крапивница, эритема конечностей, ладонно-подошвенная эритродизестезия, изменение цвета кожи, сыпь, макулопапулезная сыпь, эксфолиативный дерматит, опоясывающий лишай, сухость кожи, грибковые дерматиты, фурункулез, акне.

Местные реакции: эритематозная исчерченность по ходу вены (в которую производилась инфузия), местный флебит или тромбофлебит. При введении препарата в небольшую вену или при его повторном введении в одну и ту же вену возможно развитие флебосклероза. Попадание препарата в окружающие ткани (экстравазация) может привести к появлению боли, тяжелому поражению мягких тканей (образование пузырей, воспаление подкожной клетчатки) и некрозу.

Введение в мочевой пузырь может привести к появлению симптомов химического цистита (дизурия, полиурия, никтурия, болезненное мочеиспускание, гематурия, дискомфорт в области мочевого пузыря, некроз стенки мочевого пузыря) и констрикции мочевого пузыря.

Прочие: недомогание, астения, лихорадка, озноб, приливы жара к лицу, анафилаксия, развитие острого лимфолейкоза или острого миелолейкоза, присоединение вторичных инфекций, сепсис/септицемия, увеличение массы тела.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

При применении доксорубицина в комбинации с другими цитотоксическими средствами возможно проявление аддитивной токсичности, особенно в отношении костного мозга/системы кроветворения и желудочно-кишечного тракта.

Кардиотоксичность доксорубицина усиливается предшествующим или сопутствующим введением других цитотоксических препаратов (например, фторурацил и/или циклофосфамид), что требует проведение тщательного контроля функции сердца в течение всего курса терапии.

Введение паклитаксела до доксорубицина может привести к увеличению плазменных концентраций доксорубицина и/или его метаболитов в плазме. Этот эффект является минимальным, когда доксорубицин применяют до паклитаксела.

Риск кардиотоксичности увеличивается при назначении бевацизумаба совместно или после доксорубицина.

На фоне терапии доксорубицином возможно усиление явлений геморрагического цистита, вызываемого циклофосфамидом и усиление гепатотоксичности меркаптопурина.

Одновременное или предшествующее назначение других цитостатиков, сульфониламидов, хлорамфеникола, фенитоина, производных амилорида, противоретровирусных средств может привести к тяжелым нарушениям гемопоэза.

Радиотерапия усиливает кардиотоксические или гепатотоксические эффекты доксорубицина.

Рифампицин, барбитураты и другие индукторы цитохрома Р450 ускоряют метаболизм доксорубицина и снижают его эффективность. Ингибиторы цитохрома Р450 усиливают токсичность доксорубицина.

Одновременное применение циклоспорина и доксорубицина замедляют метаболизм и уменьшают клиренс обоих лекарств, что приводит к повышению их концентрации в плазме крови, что приводит к пролонгированию и усилению токсических эффектов доксорубицина.

Доксорубицин снижает концентрацию фенитоина в плазме крови при одновременном введении.

Доксорубицин снижает пероральную биодоступность дигоксина.

При применении доксорубицина в комбинации с сердечно-сосудистыми препаратами (например, блокаторами кальциевых каналов) необходимо контролировать функцию миокарда.

Доксорубицин нельзя смешивать с другими препаратами. Не следует допускать контакта с щелочными растворами, поскольку это может привести к гидролизу доксорубицина. Фармацевтически несовместим с гепарином, дексаметазоном, гидрокортизоном, натрия сукцинатом, аминофиллином, цефалотином, 5-фторурацилом и др. противоопухолевыми препаратами.

При одновременном приеме с живыми вирусными вакцинами возможна интенсификация процесса репликации вакцинного вируса, усиление его побочных/неблагоприятных эффектов и/или снижение выработки антител в организме больного в ответ на введение вакцины.

Особые указания

Лечение доксорубицином должно проводиться под наблюдением врачей, имеющих опыт применения противоопухолевых препаратов.

Препарат Доксорубицин-Тева не предназначен для внутримышечного или подкожного введения. Экстравазация приводит к тяжелому и прогрессирующему некрозу тканей. При появлении первых признаков экстравазации доксорубицина (жжение или болезненность в месте инъекции) инфузию следует немедленно прекратить, а затем возобновить инфузию в другую вену до введения полной дозы. Местно провести мероприятия по устранению последствий экстравазации. Целесообразно использовать пакеты со льдом.

По возможности следует избегать введения в вены над суставами или в вены конечностей с нарушенным венозным или лимфатическим дренированием.

Для снижения риска токсического поражения сердца рекомендуется до начала и во время терапии доксорубицином проводить регулярный контроль его функции, включая оценку фракции выброса левого желудочка по данным эхокардиографии или многоканальной радиоизотопной ангиографии, а также ЭКГ-контроля. Ранний клинический диагноз сердечной недостаточности, обусловленной применением препарата, очень важен для его успешного лечения. При обнаружении признаков хронической кардиотоксичности

лечение доксорубицином немедленно прекращают.

Острая кардиотоксичность в большинстве случаев носит транзиторный характер, и обычно ее не рассматривают как показание к отмене терапии доксорубицином. Поздняя кардиотоксичность зависит от суммарной дозы. Вероятность развития нарушения функции миокарда составляет примерно 1-2% при суммарной дозе, равной 300 мг/м^2; вероятность этого медленно возрастает при общей суммарной дозе в 450-550 мг/м^2. Затем риск развития застойной сердечной недостаточности резко возрастает, поэтому рекомендуется не превышать общую суммарную дозу в 550 мг/м^2. Если у пациента имеется какой-либо дополнительный риск возникновения кардиотоксичности (например, указания в анамнезе на заболевание сердца, предшествующая терапия антрациклинами или антрацендионами, предшествующая лучевая терапия области средостения, одновременное применение других потенциально кардиотоксичных препаратов, таких как циклофосфамид и фторурацил), то токсическое действие может проявляться и при более низких кумулятивных дозах, и контроль функции сердца должен быть особенно строгим. Вызванная доксорубицином кардиотоксичность развивается преимущественно в ходе курса терапии или в течение двух месяцев после его окончания, однако, могут возникать отсроченные побочные эффекты (через несколько месяцев или даже лет после окончания терапии).

Реакции на инфузию возникают, как правило, во время первой инфузии. Временная остановка инфузии обычно приводит к разрешению симптоматики без дополнительного лечения. Тем не менее, при введении доксорубицина должны быть подготовлены лекарственные средства, предназначенные для терапии реакции на инфузию (эпинефрин, антигистаминные средства, ГКС и другие препараты для оказания неотложной медицинской помощи).

При появлении симптомов реакции на инфузию, следует немедленно прекратить инфузию и провести симптоматическую терапию (в т.ч. антигистаминные препараты и/или ГКС короткого действия). Возобновление инфузии возможно после полного купирования всех симптомов с уменьшением скорости введения доксорубицина. Реакция на инфузию редко повторяются после проведения первого цикла терапии доксорубицином.

Как и другие цитотоксические средства, доксорубицин может вызвать миелосупрессию. Общий анализ крови, включая лейкоцитарную формулу и подсчет количества тромбоцитов, следует проводить до и во время каждого цикла терапии доксорубицином.

У больных, получавших антрациклины, включая доксорубицин, описаны случаи развития вторичного лейкоза с прелейкемической фазой или без нее. Вторичный лейкоз чаще встречается при применении этих препаратов в комбинации с другими противоопухолевыми средствами, вызывающими повреждение ДНК, лучевой терапией, а также у пациентов, получавших ранее интенсивную цитотоксическую терапию или антрациклины в высоких дозах. Вторичные лейкозы могут иметь латентный период длительностью 1-3 года.

Мукозит/стоматит обычно развивается вскоре после введения препарата и в тяжелых случаях в течение нескольких дней может привести к изъязвлению слизистой оболочки. В большинстве случаев указанные нежелательные явления разрешаются к третьей неделе терапии.

До начала и во время терапии препаратом у пациентов необходимо контролировать показатели функции печени (уровень общего билирубина в сыворотке крови). У пациентов с повышенным уровнем билирубина возможно замедление клиренса препарата и усиление общей токсичности.

При применении доксорубицина вследствие быстрого лизиса опухолевых клеток может наблюдаться гиперурикемия, в связи с чем, пациентам во время терапии рекомендуется определять концентрацию мочевой кислоты, калия, кальция и креатинина. Такие мероприятия как повышенная гидратация, ощелачивание мочи и профилактическое назначение аллопуринола для предотвращения гиперурикемии позволяют свести к

минимуму риск осложнений, связанных с синдромом лизиса опухоли. При лечении гиперурикемии и подагры может потребоваться корректировка доз противоподагрических средств в результате повышения концентрации мочевой кислоты на фоне лечения препаратом.

Больных с развившейся нейтропенией/лейкопенией следует тщательно наблюдать для выявления признаков возникновения инфекции.

Отказ от иммунизации, если она не одобрена врачом в интервале от 3 мес до 1 года после приема препарата; др. членам семьи больного, проживающим с ним, следует отказаться от иммунизации пероральной вакциной против полиомиелита; избегать контактов с людьми, получавшими вакцину против полиомиелита, или носить защитную маску, закрывающую нос и рот.

При внутрипузырном применении препарата особое внимание следует уделять состояниям, создающим препятствия для катетеризации (например, обструкция уретры, обусловленной массивными опухолями мочевого пузыря).

У женщин доксорубицин может вызвать бесплодие и аменорею. Овуляция и менструации обычно восстанавливаются после прекращения лечения, хотя возможно наступление ранней менопаузы.

У мужчин доксорубицин оказывает мутагенное действие и может вызвать повреждение хромосом сперматозоидов. Олигоспермия или азооспермия могут оказаться необратимыми, хотя в некоторых случаях отмечалось восстановление числа сперматозоидов, иногда через несколько лет после прекращения лечения.

Мужчинам и женщинам детородного возраста во время лечения доксорубицином и как минимум в течение 6 месяцев после следует применять надежные методы контрацепции.

При работе с доксорубицином необходимо соблюдать правила обращения с цитотоксическими веществами. Загрязненную препаратом поверхность рекомендуется обработать разбавленным раствором гипохлорита натрия (содержащим 1% хлора). При попадании препарата на кожу – немедленно произвести обильное промывание кожи водой с мылом или раствором натрия гидрокарбоната; при попадании в глаза – оттянуть веки и производить промывание глаза (глаз) большим количеством воды в течение не менее 15 минут.

Форма выпуска

Лиофилизат для приготовления раствора для внутрисосудистого и внутрипузырного введения по 10 мг и 50 мг в стеклянных флаконах (тип.1 Евр.Ф) с пробками из резины бромбутиловой, алюминиевыми колпачками, снабженными защитной крышкой-вставкой из цветного полипропилена. Флаконы покрыты прозрачной полиэтиленовой пленкой.

1 флакон вместе с инструкцией по применению вложен в пачку картонную.

Условия хранения

Список А. При температуре от 15 до 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте

Срок годности

5 лет.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска из аптек: По рецепту

Владелец РУ: Тева Фармацевтические Предприятия Лтд., Израиль

Производитель: Фармахеми Б.В.,
Свенсвег 5, 2031 ГА, Харлем, Нидерланды

Адрес для приема претензий: 119049, Москва, ул. Шаболовка, 10, корп.1
тел.: (495) 644 22 34, факс: (495) 644 22 35/36

Представитель фирмы «Тева» «Teva» LLC И.Е. Крючкова

ФГБУ НЦЭСМП
МЗСР РФ
ЭКСПЕРТНЫЙ ОТЧЕТ ДЕЙСТВИТЕЛЕН ДЛЯ ДАННОЙ ВЕРСИИ ДОКУМЕНТА
0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 3