

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

БРЕНТУКСИМАБ ВЕДОТИН
(BRENTUXIMAB VEDOTIN)

Склад:

діюча речовина:

брентуксимабу ведотину.

Фармакотерапевтична група. Антинеопластичні засоби; інші антинеопластичні засоби; моноклональні антитіла. Код АТХ L01X C12.

Фармакологічні властивості.

Механізм дії. Брентуксимаб ведотин являє собою кон'югат антитіл з лікарським засобом, який доставляє антинеопластичного агента до CD30-позитивних пухлинних клітин, що призводить до їх апоптотичної загибелі. Результати доклінічних досліджень свідчать, що біологічна активність брентуксимабу ведотину є результатом багатоступінчастого процесу. Зв'язування кон'югата з рецептором CD30 на оболонці клітини призводить до інтерналізації комплексу кон'югат-білок CD30 (ADC-CD30), який переміщується у лізосомний компартмент. Всередині клітини у процесі протеолітичного розщеплення виділяється монометил ауристатин Е (ММАЕ) – єдина активна сполука. Зв'язування ММАЕ з тубуліном призводить до розриву мікротубулярної сітки всередині клітини, індукуює зупинку клітинного циклу та спричинює апоптозну загибель CD30-позитивної пухлинної клітини.

При класичній лімфомі Ходжкіна та системній анапластичній крупноклітинній лімфомі на поверхні пухлинних клітин експресується антиген CD30. Експресія не залежить від стадії хвороби, лінії терапії або трансплантаційного статусу. Внаслідок цього CD30 є мішенню для терапевтичного втручання. Через направлений на CD30 механізм дії брентуксимаб ведотин здатний долати резистентність до хіміотерапії, оскільки CD30 постійно експресується у пацієнтів, рефрактерних до багатокомпонентної хіміотерапії, незалежно від попереднього трансплантаційного статусу. Направлений на CD30 механізм дії брентуксимабу ведотину, постійна експресія CD30 при класичній лімфомі Ходжкіна та системній анапластичній крупноклітинній лімфомі, терапевтичні характеристики та клінічні дані щодо двох CD30-позитивних злоякісних захворювань після застосування кількох ліній терапії забезпечують біологічне підґрунтя для застосування даного лікарського засобу в пацієнтів з рецидивуючою та рефрактерною формою класичної лімфому Ходжкіна та системної анапластичної крупноклітинної лімфому з або без попередньої аутологічної трансплантації стовбурових клітин. Не виключається і роль інших функцій, асоційованих з антитілом, в механізмі дії.

Фармакодинаміка.

Кардіоелектрофізіологія. У рамках першої фази непорівняльного відкритого багатоцентрового дослідження кардіологічної безпечності проаналізовано дані 46 пацієнтів із 52 з CD30-позитивними злоякісними гематологічними пухлинами, які отримували брентуксимаб ведотин (1,8 мг/кг) кожні 3 тижні. Головною метою дослідження було оцінити вплив брентуксимабу ведотину на кардіо-вентрикулярну реполяризацію та проаналізувати відхилення інтервалу QTc від базових значень у різні моменти часу у 1 циклі.

Верхня межа 90 % довірчого інтервалу для середнього впливу на інтервал QTc становила <10 мс у кожній часовій точці 1 та 3 циклів після початкового рівня. Ці дані свідчать про відсутність клінічно значущого подовження інтервалу QT у зв'язку з призначенням пацієнтам з CD30-позитивними злоякісними утвореннями брентуксимабу ведотину в дозі 1,8 мг/кг кожні 3 тижні.

Фармакокінетика.

Фармакокінетичні характеристики брентуксимабу ведотину досліджували та оцінювали у ході фази I та шляхом проведення популяційного аналізу фармакокінетики за участю 314 пацієнтів. Під час клінічних досліджень брентуксимаб ведотин вводили внутрішньовенно.

Максимальні концентрації брентуксимабу ведотину спостерігались в основному в кінці введення інфузії або у вибіркові часові точки ближче до закінчення введення інфузії. Швидке зменшення концентрації у плазмі крові спостерігалось під час кінцевого періоду напіввиведення, який становить близько 4-6 днів. Концентрація препарату прямо пропорційно залежала від дози. Мінімальне накопичення або його відсутність було характерним при введенні багаторазових доз з інтервалом у три тижні, що співпадало з кінцевим періодом напіввиведення. Типова максимальна концентрація та AUC препарату після одноразового введення 1,8 мг/кг у I фазі дослідження становили близько 31,98 мкг/мл та 79,41 мкг/мл на день відповідно.

ММАЕ є головним метаболітом брентуксимабу ведотину. Середня максимальна концентрація, AUC та досягнення максимальної концентрації (T_{max}) ММАЕ після одноразового введення дози препарату 1,8 мг/кг у I фазі дослідження становили близько 4,97 нг/мл, 37,03 нг/мл на день та 2,09 дня відповідно. Концентрація ММАЕ зменшилась після введення багаторазових доз брентуксимабу ведотину до 50-80 % концентрації першої дози та спостерігалась на тому ж рівні при введенні наступних доз. ММАЕ надалі головним чином метаболізується до в однаковій мірі потужного метаболіту, проте його експозиція на порядок нижча, ніж у ММАЕ. Тому наявність суттєвого впливу на системну дію ММАЕ малоімовірна. У першому циклі вища концентрація ММАЕ корелювала з абсолютним зменшенням кількості нейтрофілів.

Розподіл. У ході досліджень *in vitro* зв'язування ММАЕ з білками плазми крові становило 68-82 %. Дуже малоімовірно, що ММАЕ буде витіснити препарати з високим ступенем зв'язування з білками плазми крові або буде витіснитися такими препаратами. У ході досліджень *in vitro* ММАЕ виступав як субстрат та не інгібував глікопротеїн Р-гр при концентраціях, близьких до клінічних.

У пацієнтів середній об'єм розподілу в стабільному стані становив близько 6-10 л для кон'югата антитіл з лікарським засобом. За результатами популяційного аналізу фармакокінетики типовий передбачуваний об'єм розподілу (об'єм розподілу (VM) та максимальний об'єм розподілу (VMP)) ММАЕ становив 7,37 л та 36,4 л відповідно.

Метаболізм. Очікується, що брентуксимаб ведотин піддається катаболізму як білок до окремих амінокислот, які виводяться з організму або використовуються для нових білків. Дослідження *in vivo* на тваринах та за участю добровольців підтвердили, що лише незначна частина ММАЕ, вивільнена з брентуксимабу ведотину, піддається метаболізму. Рівень метаболітів ММАЕ не вимірювався у плазмі крові. За результатами *in vitro* принаймні один метаболіт ММАЕ є активним. ММАЕ являється субстратом ферменту СYP3A4 і, можливо, СYP2D6. За даними *in vitro* метаболізм ММАЕ здійснюється головним чином шляхом окиснення ферментом СYP3A4/5. Дослідження *in vitro* мікросом печінки показало, що ММАЕ інгібує лише СYP3A4/5 при значно вищих концентраціях, ніж ті, що досягають у разі клінічного застосування. ММАЕ не інгібує інших ізоферментів.

ММАЕ не гальмував головні ізоензими СYP450 у первинних культурах гепатоцитів.

Виведення. Кон'югат антитіл з лікарським засобом піддається катаболізму і виводиться з організму. При цьому типовий кліренс становить близько 1,457 л/добу, період напіввиведення становить 4-6 днів. Виведення ММАЕ з організму обмежувалось швидкістю вивільнення ММАЕ з кон'югата. При цьому типовий кліренс ММАЕ становив близько 19,99 л/добу, а період напіввиведення становить 3-4 дні. Виведення препарату з організму досліджували за участю пацієнтів, які отримували брентуксимаб ведотин у дозі 1,8 мг/кг. Близько 24 % загальної кількості ММАЕ, введеного у складі кон'югата під час інфузії брентуксимабу ведотину, було виявлено у сечі та калі через тиждень після введення. При цьому близько 72 % ММАЕ виявлено в калі. В сечі виявлено меншу кількість ММАЕ (28 %).

Фармакокінетика в окремих групах хворих.

Популяційний фармакокінетичний аналіз показав, що базова концентрація альбуміну у плазмі крові значно впливає на кліренс ММАЕ. Аналіз встановив, що кліренс ММАЕ в два рази нижчий

у пацієнтів з низькою концентрацією альбуміну у плазмі крові (< 3,0 г/дл) порівняно з таким у пацієнтів, у яких концентрація альбуміну у плазмі крові знаходиться у межах норми.

Печінкова недостатність. Проведені дослідження фармакокінетики брентуксимабу ведотину та ММАЕ після застосування препарату Брентуксимаб ведотин у дозі 1,2 мг/кг у пацієнтів з легким (клас А за шкалою Чайлда–П'ю; 1 пацієнт), помірним (клас В за шкалою Чайлда–П'ю; 5 пацієнтів) та тяжким (клас С за шкалою Чайлда–П'ю; 1 пацієнт) ступенем печінкової недостатності. Експозиція ММАЕ збільшилася приблизно в 2,3 раза у пацієнтів з порушенням функцій печінки порівняно з пацієнтами з нормальною функцією печінки.

Ниркова недостатність. Проведені дослідження фармакокінетики брентуксимабу ведотину та ММАЕ після застосування препарату Брентуксимаб ведотин у дозі 1,2 мг/кг у пацієнтів з легким (4 пацієнти), помірним (3 пацієнти) та тяжким (3 пацієнти) ступенем ниркової недостатності. Експозиція ММАЕ збільшилася приблизно в 1,9 раза у пацієнтів з тяжким порушенням функцій нирок порівняно з пацієнтами з нормальною функцією нирок.

Пацієнти літнього віку. Клінічні дослідження брентуксимабу ведотину не включали достатньої кількості пацієнтів віком понад 65 років, щоб визначити, чи їх реакція на препарат відрізняється від реакції молодших пацієнтів.

Діти. Клінічні дослідження брентуксимабу ведотину не включали достатньої кількості пацієнтів віком до 18 років, щоб визначити, чи фармакокінетичний профіль цієї вікової групи відрізняється від профілю дорослих.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування дорослих пацієнтів з рецидивною або рефрактерною формою CD30-позитивної лімфоми Ходжкіна (ЛХ):

- після аутологічної трансплантації стовбурових клітин;
- після принаймні двох попередніх ліній терапій, якщо аутологічна трансплантація стовбурових клітин або поліхіміотерапія не розглядається як лікувальна опція.

Лікування дорослих пацієнтів з CD30-позитивною лімфомою Ходжкіна за наявності підвищеного ризику рецидиву або прогресування захворювання після аутологічної трансплантації стовбурових клітин.

Лікування дорослих пацієнтів з рецидивною або рефрактерною системною анапластичною крупноклітинною лімфомою.

Протипоказання.

Гіперчутливість до активної речовини або інших компонентів препарату.

Одночасне застосування брентуксимабу ведотину з блеоміцином призводить до розвитку легеневої токсичності.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами, які метаболізуються за допомогою ферменту СYP3A4 (взаємодія з інгібіторами / індукторами СYP3A4).

Одночасне застосування брентуксимабу ведотину з кетоконазолом, потужним інгібітором СYP3A4 та глікопротеїну Р-гр, призвело до посилення дії антимікротубульного агента ММАЕ приблизно на 73 % і не вплинуло на концентрацію брентуксимабу ведотину у плазмі крові. Таким чином, при одночасному застосуванні брентуксимабу ведотину з потужними інгібіторами СYP3A4 та Р-гр зростає ризик виникнення нейтропенії. У разі розвитку нейтропенії див. табл. 2 (розділ «Спосіб застосування та дози»).

Застосування брентуксимабу ведотину у комбінації з рифампіцином, потужним інгібітором СYP3A4, не вплинуло на концентрацію брентуксимабу ведотину у плазмі крові. Незважаючи на обмежену кількість фармакокінетичних даних, сумісне застосування препарату з рифампіцином призводить до зниження концентрації метаболітів ММАЕ, які можна дослідити, у плазмі крові.

Одночасне застосування мідазоламу (субстрат CYP3A4) та брентуксимабу ведотину не вплинуло на метаболізм мідазоламу. Тому не очікується, що брентуксимаб ведотин буде впливати на дію лікарських засобів, які метаболізуються за участю ізоферментів CYP3A4.

Особливості застосування.

Прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія.

Лікування брентуксимабом ведотином може спричинити реактивацію JC вірусу (вірус Джона Канінгема), який спричиняє розвиток ПМЛ та призводить до летального наслідку. Виникнення ПМЛ спостерігалось у пацієнтів, які отримували цей препарат після проходження декількох курсів хіміотерапії. ПМЛ – це рідкісне демієлінізуюче захворювання центральної нервової системи, яке виникає в результаті реактивації латентного JC вірусу та часто має летальний наслідок.

За пацієнтами необхідно уважно спостерігати з метою виявлення будь-яких нових чи загострення існуючих неврологічних, когнітивних або поведінкових симптомів або ознак, що можуть свідчити про ПМЛ. Лікування брентуксимабом ведотином слід призупинити у разі підозри на ПМЛ. У такому випадку рекомендується пройти обстеження, яке повинно включати консультацію невролога, проведення магнітно-резонансної томографії мозку з введенням гадолінію та аналізу спинномозкової рідини на ДНК JC вірусу методом полімеразної ланцюгової реакції або біопсії мозку для підтвердження діагнозу ПМЛ. Негативна полімеразна ланцюгова реакція не виключає можливості захворювання на ПМЛ. Слід провести додаткове обстеження, якщо не можливо встановити альтернативний діагноз. У разі підтвердження діагнозу ПМЛ слід остаточно припинити лікування брентуксимабом ведотином.

Лікар повинен приділити особливу увагу симптомам ПМЛ, на які пацієнт може не звертати уваги (наприклад, неврологічні, когнітивні або психіатричні симптоми).

Панкреатит.

Спостерігався розвиток гострого панкреатиту у пацієнтів при застосуванні брентуксимабу ведотину. Повідомлялося про летальні випадки.

Упродовж лікування пацієнти повинні перебувати під пильним наглядом лікаря на випадок виникнення болю в животі, який щойно з'явився або перебіг якого не покращується, що може бути ознакою розвитку гострого панкреатиту.

Оцінка стану пацієнта може включати фізичне обстеження, лабораторне визначення рівнів амілази і ліпази у сироватці крові, візуалізацію органів черевної порожнини, наприклад, ультразвук та інші відповідні діагностичні дослідження. Будь-яка підозра на виникнення гострого панкреатиту стосується застосування брентуксимабу ведотину. При підтвердженні діагнозу гострого панкреатиту застосування брентуксимабу ведотину слід припинити.

Легенева токсичність.

Повідомлялось про випадки розвитку легеневої токсичності, включаючи пневмоніт, інтерстиціальні захворювання легень та гострий респіраторний дистрес-синдром (ГРДС), з летальними наслідками у деяких випадках, при застосуванні брентуксимабу ведотину. Незважаючи на те, що не було встановлено причинно-наслідкового зв'язку із застосуванням препарату, не можна виключати ризик розвитку легеневої токсичності. Щодо симптомів, які щойно з'явилися або перебіг яких не покращується (наприклад, кашель, задишка), необхідно провести негайну діагностичну оцінку та відповідне лікування пацієнтів. Протягом оцінки та до покращення симптомів слід розглянути необхідність призупинення застосування брентуксимабу ведотину.

Тяжкі та опортуністичні інфекції.

У пацієнтів, яким вводили брентуксимаб ведотин, зафіксовано випадки тяжких інфекцій, таких як пневмонія, стафілококова бактеріємія, сепсис/септичний шок (включаючи летальні випадки), оперізувальний лишай та випадки опортуністичних інфекцій, таких як пневмоцистна пневмонія та кандидоз ротової порожнини. Упродовж лікування пацієнти повинні перебувати під пильним наглядом лікаря на випадок виникнення тяжких та опортуністичних інфекцій.

Реакції на інфузію.

Спостерігалися реакції як під час проведення інфузії, так і після її завершення, зареєстровано випадки анафілаксії.

Під час проведення та після завершення інфузії пацієнти повинні перебувати під пильним наглядом лікаря. У разі анафілаксії введення брентуксимабу ведотину слід негайно припинити та призначити відповідний курс медикаментозного лікування.

У разі виникнення реакції на інфузію введення препарату слід призупинити та провести відповідні медичні процедури. Після зникнення симптомів інфузію можна відновити, вводячи препарат повільніше. Якщо у пацієнтів раніше спостерігались реакції на інфузії, перед наступним введенням препарату необхідно провести премедикацію, яка передбачає застосування парацетамолу, антигістамінних засобів та кортикостероїдів.

Реакції на інфузію проявляються частіше та сильніше у пацієнтів, які мають антитіла до брентуксимабу ведотину (див. розділ «Побічні реакції»).

Синдром лізису пухлини.

Відомі випадки синдрому лізису пухлини (СЛП), спричинені застосуванням брентуксимабу ведотину. У пацієнтів з високим пухлинним навантаженням, пухлини яких швидко збільшуються, може розвинути синдром лізису пухлини. Такі пацієнти повинні перебувати під пильним наглядом лікаря та отримувати лікування з використанням провідних медичних практик. Лікування СЛП може передбачати проведення інтенсивної гідратації зі спостереженням за функцією нирок, корекцією електролітних порушень, лікуванням гіперурикемії та застосуванням підтримуючої терапії.

Периферична нейропатія.

Лікування брентуксимабом ведотином може спричинити периферичну нейропатію (сенсорну та моторну). Периферична нейропатія, спричинена кумулятивною дією препарату, є оборотною в більшості випадків.

Під час 2-ї фази базового дослідження (SG035-0003 та SG035-0004) попередня периферична нейропатія була наявна у 24 % пацієнтів. Нейропатія, яка розвинулась під час лікування, спостерігалась у 56 % пацієнтів. Відповідно до результатів останнього дослідження у більшості пацієнтів (83 %) спостерігалось покращення або зникнення симптомів периферичної нейропатії. Якщо у пацієнтів розвивалася периферична нейропатія, лікування брентуксимабом ведотином припинялося у 17 % випадків, дозу зменшили у 13 % випадків та відстрочили введення дози у 21 % випадків.

Попередня периферична нейропатія була наявна у 48 % пацієнтів із рецидивною або рефрактерною формою ЛХ або системною анапластичною крупноклітинною лімфомаю, які отримували лікування брентуксимабом ведотином. Нейропатія, яка розвинулась під час лікування, спостерігалась у 69 % пацієнтів. Відповідно до результатів останнього дослідження при повторному курсі лікування у більшості пацієнтів, у яких розвинулась нейропатія під час лікування (80 %), спостерігалось покращення та зникнення симптомів периферичної нейропатії. У разі розвитку периферичної нейропатії лікування препаратом припиняли у 21 % випадків та змінювали дозування для 34 % пацієнтів, які проходили повторний курс лікування препаратом.

У більшості пацієнтів, які взяли участь в 3-й фазі дослідження і яким застосовували брентуксимаб ведотин (85%), на момент проведення останньої оцінки відзначалось полегшення або зникнення симптомів периферичної нейропатії. Серед пацієнтів, у яких спостерігалась периферична нейропатія, припинення лікування брентуксимабом ведотином було потрібне для 23%, зниження дозування препарату – для 29%, відтермінування введення препарату – для 22%. Пацієнти повинні перебувати під наглядом лікаря з метою своєчасного виявлення симптомів нейропатії, таких як гіпестезія, гіперестезія, парестезія, дискомфорт, печіння, нейропатичний біль або слабкість. У разі виникнення або загострення периферичної нейропатії необхідно призупинити лікування та зменшити дозу або повністю припинити лікування (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Гематотоксичність.

Брентуксимаб ведотин може спричинити анемію 3 або 4 ступеня тяжкості, тромбоцитопенію та тривалу нейтропенію (більше 1 тижня) 3 або 4 ступеня тяжкості. Перед кожним введенням дози

препарату необхідно проводити розгорнутий аналіз крові. При виникненні нейтропенії 3 або 4 ступеня див. розділ «Спосіб застосування та дози».

Фебрильна нейтропенія.

Лікування брентуксимабом ведотином може супроводжуватися фебрильною нейтропенією (пропасниця невідомого походження без клінічного або мікробіологічного підтвердження інфекції, абсолютна кількість нейтрофілів $<1,0 \times 10^9/\text{л}$, температура $\geq 38,5$ °C). Перед кожним введенням дози препарату необхідно проводити розгорнутий аналіз крові. У разі виникнення фебрильної нейтропенії пацієнти повинні перебувати під пильним наглядом лікаря на випадок розвитку пропасниці та отримувати лікування з використанням провідних медичних практик.

Синдром Стівенса–Джонсона та токсичний епідермальний некроліз.

Були зареєстровані випадки синдрому Стівенса–Джонсона (СДС) та токсичного епідермального некролізу (ТЕН) при застосуванні брентуксимабу ведотину. Були зареєстровані летальні випадки. У разі виникнення СДС або ТЕН застосування брентуксимабу ведотину слід припинити та призначити відповідне лікування.

Ускладнення з боку шлунково-кишкового тракту.

У пацієнтів, яким застосовували брентуксимаб ведотин, спостерігалися ускладнення з боку шлунково-кишкового тракту, включаючи непрохідність кишечника, ілеус, ентероколіт, нейтропенічний коліт, ерозію, виразку, перфорацію та кровотечу, з летальними наслідками у деяких випадках. У разі появи ускладнень з боку шлунково-кишкового тракту або погіршення симптомів необхідно негайно провести діагностичне дослідження та призначити відповідне лікування.

Гепатотоксичність.

Повідомлялося про розвиток гепатотоксичності, яка проявляється підвищенням рівнів аланінамінотрансферази (АЛТ) та аспартатамінотрансферази (АСТ).

Також повідомлялось про тяжкі випадки гепатотоксичності, включаючи летальні наслідки. Наявні захворювання печінки, супутні захворювання та сумісне застосування лікарських засобів також можуть підвищувати ризик розвитку гепатотоксичності. Слід проводити моніторинг функції печінки до початку лікування препаратом, а також під час лікування брентуксимабом ведотином. У разі розвитку гепатотоксичності слід відтермінувати лікування, змінити дозування або припинити застосування брентуксимабу ведотину.

Гіперглікемія.

Відомі випадки розвитку гіперглікемії під час проведення клінічних досліджень за участю пацієнтів з підвищеним індексом маси тіла, з або без цукрового діабету в анамнезі. Однак необхідно уважно слідкувати за рівнем глюкози в сироватці крові, якщо пацієнт страждає на гіперглікемію. Слід призначити відповідні антидіабетичні препарати.

Ниркова та печінкова недостатність.

Недостатньо інформації про лікування препаратом пацієнтів з нирковою або печінковою недостатністю. Згідно з наявними даними, на кліренс ММАЕ може впливати ниркова недостатність тяжкого ступеня, печінкова недостатність, а також низька концентрація альбуміну у плазмі крові.

Вміст натрію в допоміжних речовинах.

Одна доза препарату містить 2,1 ммоль (або 47 мг) натрію, що необхідно враховувати при лікуванні пацієнтів, які дотримуються дієти з низьким вмістом солі.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Жінки репродуктивного віку.

Жінкам репродуктивного віку слід застосовувати два незалежні ефективні засоби контрацепції у період лікування і протягом 6 місяців після завершення лікування.

Вагітність.

Даних стосовно застосування брентуксимабу ведотину вагітним немає. Дослідження на тваринах показали репродуктивну токсичність.

У період вагітності препарат можна застосовувати тільки тоді, коли очікувана користь для матері перевищує потенційний ризик для плода. У разі необхідності застосування препарату у період вагітності пацієнтку слід проінформувати про потенційний ризик для плода.

Період годування груддю.

Даних стосовно проникнення брентуксимабу ведотину або його метаболітів у грудне молоко немає. Тому не можна виключати ризик для немовлят, які знаходяться на грудному годуванні.

Рішення про припинення годування груддю або припинення/утримання від лікування даним препаратом приймають з урахуванням потенційного ризику для дитини та користі від терапії препаратом для жінки.

Фертильність.

За даними доклінічних досліджень, лікування брентуксимабом ведотином спричиняє токсичне ураження яєчок і може призвести до порушення фертильності чоловіків. Дослідження також показали, що ММАЕ має анеугенні властивості. Перед початком лікування даним препаратом чоловікам рекомендується заморозити зразки сперми для їх зберігання. Чоловікам не рекомендується зачинати дитину під час лікування даним препаратом та протягом 6 місяців після прийому останньої дози.

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

Брентуксимаб ведотин може незначною мірою впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Брентуксимаб ведотин слід застосовувати лише під наглядом кваліфікованого лікаря, який має досвід проведення протипухлинної терапії.

Рекомендована доза становить 1,8 мг/кг, препарат вводиться шляхом внутрішньовенної інфузії протягом 30 хвилин кожні 3 тижні.

У пацієнтів з лімфомою Ходжкіна за наявності підвищеного ризику рецидиву або прогресування захворювання після аутологічної трансплантації стовбурових клітин лікування препаратом Брентуксимаб ведотин необхідно розпочинати після нормалізації стану після аутологічної трансплантації стовбурових клітин на підставі клінічної оцінки. Такі пацієнти повинні отримати до 16 циклів лікування.

Рекомендована початкова доза для повторного курсу лікування для пацієнтів із рецидивною або рефрактерною формою ЛХ або системною анапластичною крупноклітинною лімфомою, які раніше відповідали на терапію препаратом Брентуксимаб ведотин, становить 1,8 мг/кг у вигляді внутрішньовенної інфузії протягом 30 хвилин кожні 3 тижні. Альтернативно лікування можна розпочинати із останньої переносимої дози.

Ниркова недостатність. Рекомендована початкова доза для пацієнтів з нирковою недостатністю тяжкого ступеня становить 1,2 мг/кг, препарат вводиться шляхом внутрішньовенної інфузії протягом 30 хвилин кожні 3 тижні. Пацієнтів із нирковою недостатністю слід спостерігати на розвиток побічних явищ.

Печінкова недостатність. Рекомендована початкова доза для пацієнтів з печінковою недостатністю становить 1,2 мг/кг, препарат вводиться шляхом внутрішньовенної інфузії протягом 30 хвилин кожні 3 тижні. Пацієнтів із печінковою недостатністю слід спостерігати на розвиток побічних явищ.

Визначення дози.

Загальну дозу препарату Брентуксимаб ведотин (мг) для подальшого розведення розраховувати таким чином:

$$\frac{\text{доза препарату Брентуксимаб ведотин (мг/кг)} \times \text{маса тіла пацієнта (кг)}}{\text{концентрація розведеного вмісту флакона (5 мг/мл)}} = \text{Загальна доза препарату Брентуксимаб ведотин (мг) для подальшого розведення}$$

Примітка. Якщо маса тіла пацієнта перевищує 100 кг, для розрахунку дози слід брати показник 100 кг. Максимальна рекомендована доза становить 180 мг.

Кількість флаконів препарату Brentuximab vedotin розраховувати таким чином:

$$\frac{\text{Загальна доза препарату Brentuximab vedotin (мг) для введення}}{\text{Загальний об'єм флакона (10 мл/флакон)}} = \text{Необхідна кількість флаконів препарату Brentuximab vedotin}$$

Таблиця 1

Приклади розрахунків для пацієнтів з масою тіла від 60 до 120 кг, які отримують рекомендовану дозу 1,8 мг/кг препарату Brentuximab vedotin

Маса тіла пацієнта (кг)	Загальна доза = маса тіла пацієнта помножена на рекомендовану дозу (1,8 мг/кг ^а)	Загальний об'єм для розведення ^б = загальна доза розділена на концентрацію розведеного вмісту флакона (5 мг/мл)	Необхідна кількість флаконів = загальний об'єм для розведення розділений на загальний об'єм флакона (10 мл/флакон)
60 кг	108 мг	21,6 мл	2,16 фл.
80 кг	144 мг	28,8 мл	2,88 фл.
100 кг	180 мг	36 мл	3,6 фл.
120 кг ^в	180 мг ^г	36 мл	3,6 фл.

^а При зменшеній дозі використовувати 1,2 мг/кг для розрахунку.

^б Для розведення у розчині 150 мл та внутрішньовенного введення протягом 30 хвилин кожні 3 тижні.

^в Якщо маса тіла пацієнта перевищує 100 кг, для розрахунку дози слід брати показник 100 кг.

^г Максимальна рекомендована доза становить 180 мг.

Протягом курсу лікування необхідно проводити повний аналіз крові перед введенням кожної дози препарату.

Пацієнти повинні перебувати під наглядом лікаря під час та після введення препарату.

Лікування продовжувати до початку прогресування хвороби або розвитку неприпустимої токсичності.

У разі стабілізації захворювання або покращення стану пацієнти з рецидивною або рефрактерною лімфомаю Ходжкіна або системною анапластичною крупноклітинною лімфомаю повинні проходити від 8 до 16 циклів лікування (приблизно протягом одного року).

Коригування дози.

Нейтропенія. У разі розвитку нейтропенії під час лікування слід відстрочити введення дози.

Таблиця 2

Рекомендації щодо корекції дози при нейтропенії

Ступінь тяжкості нейтропенії (прояви та симптоми [витяг із загальних термінологічних критеріїв для небажаних явищ ^а])	Корекція режиму дозування
Ступінь 1 (<нижня межа норми – 1500/мм ³ , < нижня межа норми – 1,5×10 ⁹ /л) або Ступінь 2 (<1500-1000/мм ³ , < 1,5- 1,0×10 ⁹ /л)	Продовжувати лікування без корекції режиму дозування
Ступінь 3 (<1 000-500/мм ³ , < 1,0-0,5×10 ⁹ /л) або	Відкласти введення дози на час, необхідний для того, щоб показники токсичності знизилися до

Ступінь 4 (<500/мм ³ , < 0,5×10 ⁹ /л)	ступеня 2 або базового рівня. Продовжити лікування відповідно до призначеного режиму дозування ^б . Врахувати підтримку фактором росту (гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор або гранулоцитарно-макрофагальний колонієстимулюючий фактор) у наступних циклах лікування пацієнтів з нейтропенією 3 або 4 ступеня.
-------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

^а Ступені тяжкості нейтропенії наведено відповідно до Загальних термінологічних критеріїв для небажаних явищ (версія 3), розроблених Національним інститутом раку; див.

Нейтрофіли/гранулоцити; НМН = нижня межа норми.

^б Пацієнти з лімфопенією 3 або 4 ступеня можуть продовжувати лікування без перерви.

Периферична нейропатія

Таблиця 3

Рекомендації щодо корекції дози у разі виникнення або загострення периферичної сенсорної або моторної нейропатії

Тяжкість периферичної сенсорної або моторної нейропатії (прояви та симптоми [витяг із Загальних термінологічних критеріїв для небажаних явищ ^а])	Корекція режиму дозування
Ступінь 1 (парестезія та/або втрата рефлексів без втрати функції)	Продовжувати лікування без корекції режиму дозування
Ступінь 2 (погіршення функції без впливу на здатність здійснювати повсякденну діяльність) або ступінь 3 (обмеження можливості здійснювати повсякденну діяльність)	Відкласти введення дози на час, необхідний для того, щоб показники токсичності знизилися до ступеня 1 або базового рівня. Знизити дозу до 1,2 мг/кг та продовжити лікування з інтервалом 3 тижні.
Ступінь 4 (сенсорна нейропатія з втратою працездатності або моторна нейропатія, яка становить загрозу життю або призводить до паралічу)	Припинити лікування

^а Ступені тяжкості нейропатії наведено відповідно до Загальних термінологічних критеріїв для небажаних явищ (версія 3), розроблених Національним інститутом раку; див. моторна нейропатія, сенсорна нейропатія, нейропатичні болі.

Пацієнти літнього віку. Безпечність та ефективність препарату для пацієнтів віком понад 65 років не встановлені. Дані відсутні.

Діти. Безпечність та ефективність препарату для дітей (віком до 18 років) не встановлені. Дані відсутні.

Під час проведення доклінічних досліджень спостерігалися випадки виснаження вилочкової залози.

Спосіб застосування.

Рекомендовану дозу препарату Брентуксимаб ведотин вводити протягом 30 хвилин.

Інструкція з розведення.

Для одноразового введення вміст флакона розводити у 10,5 мл води для ін'єкцій до остаточної концентрації 5 мг/мл. Для досягнення належної концентрації кожен флакон містить 10% препарату у надлишку, тобто 55 мг препарату Брентуксимаб ведотин на флакон та 11 мл загального об'єму після розведення.

1. Струмінь води слід спрямовувати на стінку флакона, а не безпосередньо на порошок.

2. Обережно перемішати вміст флакона для розчинення порошку. **Флакон не струшувати.**

3. Розведений розчин повинен бути прозорим або ледь опалесцентним, безбарвним, з рН 6,6.

4. Перед застосуванням розчин слід візуально перевірити на наявність твердих часток та/або забарвлення. При зміні кольору, помутнінні або наявності твердих часточок розчин не слід застосовувати.

Інструкція щодо приготування розчину для інфузій.

Набрати потрібну дозу препарату Brentuximab vedotin із флакона чи флаконів та ввести її в інфузійний пакет з 9 мг/мл (0,9 %) розчином хлориду натрію для досягнення кінцевої концентрації препарату Brentuximab vedotin 0,4-1,2 мг/мл. Рекомендований об'єм розчинника – 150 мл. Також розведений препарат Brentuximab vedotin можна розбавляти у 5 % розчині декстрози або лактатному розчині Рінгера для ін'єкцій.

Обережно переверніть пакет для інфузій, щоб змішати розведений розчин препарату Brentuximab vedotin .

Не струшувати.

Після забору розчину залишки речовини у флаконі необхідно утилізувати відповідно до вимог місцевого законодавства.

Не слід додавати будь-які інші лікарські засоби до розчину для інфузій препарату Brentuximab vedotin або до системи для внутрішньовенного вливання. Систему після введення слід добре промити 9 мг/мл (0,9 %) розчином натрію хлориду, 5 % розчином декстрози або лактатним розчином Рінгера для ін'єкцій.

Одразу після розведення ввести розчин препарату Brentuximab vedotin із рекомендованою швидкістю. Можливе тимчасове зберігання розведеного розчину (не більше 24 годин з моменту приготування).

Забороняється вводити брентуксимаб ведотин внутрішньовенно струминно. Brentuximab vedotin вводити за допомогою окремої внутрішньовенної крапельниці без додавання інших лікарських препаратів.

Препарат Brentuximab vedotin призначений для одноразового використання.

При утилізації протиракових препаратів слід дотримуватися відповідних затверджених процедур. При використанні даного препарату необхідно суворо дотримуватись асептичних умов.

Діти.

Безпечність та ефективність препарату для дітей (віком до 18 років) не встановлені. Дані відсутні.

Передозування.

Відомого антидоту на випадок передозування брентуксимабом ведотином немає. У разі передозування слід ретельно контролювати виникнення серйозних побічних реакцій, особливо нейтропенії, та проводити підтримуюче лікування.

Побічні реакції.

Профіль безпеки препарату Brentuximab vedotin базується на наявних даних клінічних досліджень, даних програми адресної допомоги пацієнтам та поточних постмаркетингових даних. Частоту побічних реакцій, описаних нижче, було визначено на основі даних, отриманих під час клінічних досліджень.

Препарат Brentuximab vedotin застосовували як монотерапію 160 пацієнтам з рецидивною або рефрактерною формою лімфоми Ходжкіна чи системною анапластичною крупноклітинною лімфомою в рамках двох досліджень 2-ї фази. Середня кількість циклів становила 9 у пацієнтів з рецидивною або рефрактерною формою лімфоми Ходжкіна та 7 – у пацієнтів з рецидивною або рефрактерною формою системної анапластичної крупноклітинної лімфоми. Препарат Brentuximab vedotin також застосовували як монотерапію 167 з 329 пацієнтів в рамках рандомізованого, плацебо-контрольованого дослідження 3-ї фази серед пацієнтів з лімфомою Ходжкіна за наявності підвищеного ризику рецидиву або прогресування захворювання після аутологічної трансплантації стовбурових клітин. Середня кількість циклів лікування в обох групах становила 15.

У пацієнтів, які лікувалися даним препаратом, дуже часто спостерігалися тяжкі та опортуністичні інфекції (див. розділ «Особливості застосування»). У 2-й та 3-й фазі дослідження найбільш частими зареєстрованими опортуністичними інфекціями були оперізувальний лишай та простий герпес.

Зафіксовано такі серйозні побічні реакції під час 2-ї фази базового дослідження та 3-ї фази дослідження: пневмонія, гострий респіраторний дистрес-синдром, головний біль, нейтропенія, тромбоцитопенія, запор, діарея, блювання, нудота, пропасниця, периферична моторна нейропатія, периферична сенсорна нейропатія, гіперглікемія, демієлінізуюча полінейропатія, синдром лізису пухлини та синдром Стівенса–Джонсона.

У пацієнтів, які отримували даний препарат, найчастіше ($\geq 20\%$) спостерігалися такі побічні реакції під час 2-ї фази базового дослідження та 3-ї фази дослідження: периферична сенсорна нейропатія, підвищена втомлюваність, нудота, діарея, інфекція верхніх дихальних шляхів, нейтропенія та кашель. Крім цього, небажаними реакціями, частота яких також становила $\geq 20\%$, були блювання та пропасниця під час 2-ї фази дослідження та периферична моторна нейропатія в рамках дослідження 3-ї фази.

Внаслідок побічних реакцій 23 % та 32% пацієнтів, які отримували брентуксимаб ведотин під час 2-ї та 3-ї фази дослідження відповідно, припинили лікування. Серйозні побічні реакції, які призвели до припинення лікування препаратом у двох або більше пацієнтів під час 2-ї або 3-ї фази дослідження, включають периферичну сенсорну нейропатію, периферичну моторну нейропатію, демієлінізуючу полінейропатію, рецидивну форму лімфоми Ходжкіна, блювання та гострий респіраторний дистрес-синдром. Парестезія також призводила до припинення лікування препаратом у двох або більше пацієнтів під час 2-ї або 3-ї фази дослідження.

Дані щодо безпечності препарату, отримані в ході фази 1 (збільшення дози) та клінічних фармакологічних досліджень (15 пацієнтів), а також в ході Програми адресної допомоги (26 пацієнтів) за участю пацієнтів з рецидивною або рефрактерною ЛХ, яким не проводили аутологічну трансплантацію стовбурових клітин, але які отримували препарат у рекомендованій дозі 1,8 мг/кг кожні три тижні, збігаються з профілем безпеки базових клінічних досліджень.

Небажані ефекти відповідно до частоти виникнення та класу систем органів класифікують за такими категоріями: дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), рідко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), дуже рідко ($< 1/10000$), невідомо (частота не визначена за наявними даними).

Інфекційні та паразитарні захворювання.

Дуже часто: інфекція^a, інфекція верхніх дихальних шляхів.

Часто: сепсис/септичний шок, оперізувальний лишай, пневмонія, простий герпес.

Нечасто: кандидоз ротової порожнини, пневмоцистна пневмонія (*Pneumocystis jiroveci pneumonia*), стафілококова бактеріємія.

Невідомо: прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія.

З боку крові та лімфатичної системи.

Дуже часто: нейтропенія.

Часто: анемія, тромбоцитопенія.

Невідомо: фебрильна нейтропенія.

З боку імунної системи.

Невідомо: анафілактичні реакції.

Метаболізм та порушення харчування.

Часто: гіперглікемія.

Нечасто: синдром лізису пухлини.

З боку нервової системи.

Дуже часто: периферична сенсорна нейропатія, периферична моторна нейропатія.

Часто: запаморочення, демієлінізуюча полінейропатія.

З боку органів дихання, грудної клітки та середостіння.

Дуже часто: кашель, диспное.

З боку травного тракту.

Дуже часто: діарея, нудота, блювання, запор, абдомінальний біль.

Нечасто: гострий панкреатит.

З боку печінки та жовчовивідних шляхів.

Часто: підвищення рівнів аланінамінотрансферази та аспартатамінотрансферази (АЛТ/АСТ).

З боку шкіри та підшкірних тканин.

Дуже часто: облісіння, свербіж.

Часто: висипання.

Рідко: синдром Стівенса–Джонсона/токсичний епідермальний некроліз.

З боку кістково-м'язової системи та сполучної тканини.

Дуже часто: міалгія, артралгія.

Часто: біль у спині.

Загальні порушення та реакції у місці введення.

Дуже часто: підвищена втомлюваність, озноб, пропасниця, реакції на інфузії^б.

Дослідження.

Дуже часто: зниження маси тіла.

^а В рамках класу системи органів «Інфекційні та паразитарні захворювання» виявлені побічні реакції включали: сепсис/септичний шок, інфекцію верхніх дихальних шляхів, оперізувальний лишай, пневмонію.

^б Виявлені побічні реакції, пов'язані із введенням препарату, включали головний біль, висип, біль у спині, блювання, озноб, нудоту, ускладнення дихання, свербіж та кашель.

Опис окремих побічних реакцій.

Нейтропенія призводила до відтермінування введення дози у 14% та 22% пацієнтів під час 2-ї або 3-ї фази дослідження відповідно.

Під час лікування даним препаратом можлива тяжка та тривала нейтропенія (більше 1 тижня), що збільшує ризик розвитку серйозних інфекційних захворювань. Під час фази 2 дослідження середня тривалість нейтропенії 3-го і 4-го ступеня тяжкості обмежувалась 1 тижнем. У 2 % пацієнтів виникла нейтропенія 4-го ступеня тяжкості, яка тривала більше 7 днів. Під час фази 2 базового дослідження у менш ніж половини пацієнтів з нейтропенією 3-го і 4-го ступеня тяжкості виникли тимчасові інфекційні ускладнення, пов'язані із введенням препарату, у більшості випадків – 1-го або 2-го ступеня тяжкості.

Під час 3-ї фази дослідження нейтропенія 3-го ступеня спостерігалася у 22% пацієнтів, яким застосовували брентуксимаб ведотин, а нейтропенія 4-го ступеня – у 7% пацієнтів, яким застосовували брентуксимаб ведотин. Не було необхідності у зниженні дози або в припиненні застосування препарату у зв'язку з нейтропенією у жодного пацієнта.

Серед пацієнтів, які взяли участь у 3-й фазі дослідження, серйозні інфекції спостерігалися у 9% пацієнтів, яким застосовували брентуксимаб ведотин. Серед пацієнтів, яким застосовували брентуксимаб ведотин, не було зареєстровано жодного випадку бактеріємії, сепсису чи септичного шоку.

Периферична сенсорна нейропатія призводила до відтермінування введення препарату в 13% та 16% пацієнтів, що взяли участь у 2-й та 3-й фазі дослідження відповідно. Крім цього, периферична моторна нейропатія та інфекції верхніх дихальних шляхів разом призводили до відтермінування введення препарату в 6% пацієнтів, які взяли участь у 3-й фазі дослідження.

Периферична сенсорна нейропатія призводила до необхідності зниження дози препарату в 9% та 22% пацієнтів під час 2-ї та 3-ї фази відповідно. Крім цього, периферична моторна нейропатія також вимагала зниження дози препарату в 6% пацієнтів під час 3-ї фази дослідження. 90% та 68% пацієнтів, що взяли участь у 2-й та 3-й фазі дослідження відповідно, при цьому продовжували отримувати лікування препаратом у рекомендованій дозі 1,8 мг/кг.

Пацієнти з периферичною нейропатією перебували під наглядом після закінчення лікування до останньої оцінки у середньому протягом 48,9 тижня під час 2 фази дослідження. Під час останньої оцінки у 83 % із 89 пацієнтів, у яких виникла периферична нейропатія, симптоми захворювання зникли або їхній стан покращився. Середній час з моменту виникнення до

одужання або покращення в усіх випадках становив 16 тижнів (у діапазоні від 0,3 тижня до 106,6 тижня).

Серед пацієнтів, у яких відзначалась периферична нейропатія в рамках 3-ї фази дослідження, середня тривалість періоду подальшого спостереження від моменту завершення лікування до проведення останньої оцінки становила приблизно 98 тижнів. На момент проведення останньої оцінки у 85% пацієнтів, яким застосовували брентуксимаб ведотин та у яких відзначалась периферична нейропатія, було відмічено зникнення або полегшення її симптомів. Загалом середня тривалість періоду до зникнення або полегшення явищ периферичної нейропатії в пацієнтів, яким застосовували брентуксимаб ведотин, становила 23,4 тижня (в діапазоні від 0,1 тижня до 138,3 тижня).

Реакції, пов'язані із введенням препарату, були зареєстровані в 11% та 15% пацієнтів, що взяли участь у 2-й та 3-й фазі дослідження відповідно. У пацієнтів, які взяли участь у 2-й або 3-й фазі, небажані явища, що найчастіше асоціювались з реакціями, пов'язаними із введенням препарату, були легкого та середнього ступеня тяжкості (1-го або 2-го ступеня) та включали головний біль, висипання, біль у спині, блювання, озноб, нудоту, задишку, свербіння та кашель.

Повідомлялося про розвиток анафілактичних реакцій (див. розділ «Особливості застосування»). Симптоми анафілаксії можуть включати, але не обмежуватися кропив'янкою, ангіоневротичним набряком, гіпотонією, бронхоспазмом.

Повідомлялося про розвиток фебрильної нейтропенії (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Під час фази 1 дослідження збільшення дози у пацієнтів виникла фебрильна нейтропенія 5-го ступеня тяжкості після отримання одноразової дози 3,6 мг/кг брентуксимабу ведотину.

Імуногенність.

Під час фази 2 базового дослідження пацієнти з рецидивною або рефрактерною ЛХ або системною анапластичною крупноклітинною лімфомою тестувалися на виявлення антитіл до брентуксимабу ведотину кожні 3 тижні за допомогою електрохімічного люмінесцентного імуноаналізу. Цей аналіз проводився також в рамках 3-ї фази дослідження у пацієнтів з лімфомою Ходжкіна за наявності підвищеного ризику рецидиву або прогресування захворювання після аутологічної трансплантації стовбурових клітин. Приблизно у 7% пацієнтів в рамках 2-ї фази дослідження та у 6% пацієнтів, яким застосовували брентуксимаб ведотин в рамках 3-ї фази дослідження, відзначався стійкий позитивний результат аналізу на наявність антитіл до препарату. У двох пацієнтів в рамках 2-ї фази дослідження та у двох пацієнтів в рамках 3-ї фази дослідження були зареєстровані побічні реакції, пов'язані із введенням препарату, що призвели до припинення лікування препаратом.

Наявність антитіл до брентуксимабу ведотину не пов'язана із клінічно значущим зниженням рівня брентуксимабу ведотину у плазмі крові та не призвела до зниження ефективності дії брентуксимабу ведотину. Хоча при наявності антитіл до брентуксимабу ведотину не обов'язково виникають реакції, пов'язані із введенням препарату, випадки проявів таких реакцій частіше спостерігались у пацієнтів зі стійкими позитивними результатами на антитіла до препарату порівняно з пацієнтами із нестійкими позитивними результатами на антитіла до препарату та пацієнтами з негативними результатами.

Повторний курс лікування.

Повторний курс лікування препаратом Брентуксимаб ведотин було призначено 21 пацієнту з рецидивною або рефрактерною формою ЛХ та 8 пацієнтам із системною анапластичною крупноклітинною лімфомою. Середня кількість курсів лікування становила 7 (від 2 до 37 курсів). Типи та частота побічних реакцій у пацієнтів, які проходили повторний курс лікування препаратом Брентуксимаб ведотин, відповідали побічним реакціям під час 2-ї фази об'єднаних базових досліджень, за винятком периферичної моторної нейропатії, яка виникала з більшою частотою (28% проти 9% під час 2-ї фази базового дослідження) та була переважно 1-го та 2-го ступеня. У цієї категорії пацієнтів спостерігалася більша частота розвитку артралгії, анемії 3-го ступеня та болю в спині порівняно із такими у пацієнтів під час 2-ї фази об'єднаних базових досліджень.

Термін придатності. 4 роки.

З мікробіологічної точки зору, розведений препарат необхідно використати негайно. Однак хімічна та фізична стабільність розведеного препарату зберігається протягом 24 годин при температурі 2-8 °С.

Умови зберігання. Зберігати при температурі 2-8 °С в оригінальній упаковці. Не заморожувати. Зберігати в недоступному для дітей місці!

Несумісність. Препарат не слід змішувати з іншими лікарськими засобами у зв'язку з відсутністю досліджень сумісності, за винятком 0,9 % розчину натрію хлориду, 5 % розчину декстрази або лактатного розчину Рінгера для ін'єкцій.

Упаковка. Порошок у флаконі. По 1 флакону у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.