

**УБРЕЛВИ®****(уброгепант) таблетки, для приема внутрь****ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ ИНСТРУКЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Эти основные положения содержат не всю информацию, необходимую для безопасного и эффективного использования УБРЕЛВИ. Смотрите полную инструкцию по назначению лекарственного препарата УБРЕЛВИ.

УБРЕЛВИ® (уброгепант) таблетки, для приема внутрь  
Первоначально одобрен для применения в США: 2019 г.

**----- ПОСЛЕДНИЕ СУЩЕСТВЕННЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ -----**

Противопоказания (4) февраль 2023 г.  
Предостережения и меры предосторожности,  
Реакции гиперчувствительности (5.1) февраль 2023 г.

**----- ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ -----**

УБРЕЛВИ — это антагонист рецептора кальцитонин-ген-связанного пептида, который показан для неотложного лечения мигрени с аурой ли без у взрослых. (1)  
Ограничения применения

Препарат УБРЕЛВИ не показан для профилактического лечения мигрени. (1)

**----- СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ -----**

- Рекомендуемая доза составляет 50 мг или 100 мг перорально, по мере необходимости. (2.1)
- При необходимости вторую дозу можно ввести не менее чем через 2 часа после первой дозы. (2.1)
- Максимальная доза за 24-часовой период составляет 200 мг. (2.1)
- Тяжелая печеночная или тяжелая почечная недостаточность: Рекомендованная доза составляет 50 мг; при необходимости вторую дозу 50 мг можно принять по меньшей мере через 2 часа после приема первоначальной дозы. (2.2, 8.6, 8.7)

**----- ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ И ДОЗИРОВКИ -----**

Таблетки: 50 мг и 100 мг. (3)

**----- ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ -----**

- Сопутствующее применение с сильными ингибиторами СYP3A4. (4)
- Наличие в анамнезе серьезной гиперчувствительности к уброгепанту или любому компоненту препарата УБРЕЛВИ. (4)

**-- ПРЕДОСТЕРЕЖЕНИЯ И МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ --**

Реакции гиперчувствительности. При возникновении серьезной реакции гиперчувствительности следует прекратить прием препарата УБРЕЛВИ и начать соответствующее лечение. Тяжелые реакции гиперчувствительности включали анафилактическую реакцию и одышку. Эти реакции могут возникать в течение нескольких минут, часов или дней после введения препарата. (5.1)

**----- НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ -----**

Наиболее частыми нежелательными реакциями (как минимум 2 % и более, чем в группе плацебо) являются тошнота и сонливость. (6.1)

**Чтобы сообщить о ПРЕДПОЛАГАЕМЫХ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ РЕАКЦИЯХ, обращайтесь в компанию «ЭббВи» по телефону 1-800-678-1605 или в Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) по телефону 1-800-FDA-1088 или через веб-сайт [www.fda.gov/medwatch](http://www.fda.gov/medwatch).**

**----- ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ -----**

- Сильные индукторы СYP3A4: Следует избегать, поскольку сопутствующее применение приведет к снижению экспозиции уброгепанта. (2.2, 7.2)
- Дополнительные изменения дозы для умеренных или слабых ингибиторов и индукторов СYP3A4 или ингибиторов BCRP и/или только P-gp см. в разделе 2.2. (7.1, 7.2, 7.3)

**----- ПРИМЕНЕНИЕ У ОСОБЫХ КАТЕГОРИЙ ПАЦИЕНТОВ -----**

- Беременность: на основании данных, полученных в исследованиях на животных, может нанести вред плоду. (8.1)
- Избегайте применения у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности. (8.7)

В разделе 17 см. ИНФОРМАЦИЮ ДЛЯ КОНСУЛЬТИРОВАНИЯ ПАЦИЕНТА и информацию о лекарственном препарате для пациента, одобренную FDA.

Пересмотрено: июнь 2023 г.

**ПОЛНАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА: СОДЕРЖАНИЕ \*****1 ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ****2 СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ**

2.1 Рекомендуемая доза

2.2 Изменение дозы

**3 ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ И ДОЗИРОВКИ****4 ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ****5 ПРЕДОСТЕРЕЖЕНИЯ И МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ**

5.1 Реакции гиперчувствительности

**6 НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ**

6.1 Результаты клинических исследований

6.2 Опыт пострегистрационного применения

**7 ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ**

7.1 Ингибиторы СYP3A4

7.2 Индукторы СYP3A4

7.3 Ингибиторы BCRP и/или только P-gp

**8 ПРИМЕНЕНИЕ У ОСОБЫХ КАТЕГОРИЙ ПАЦИЕНТОВ**

8.1 Беременность

8.2 Грудное вскармливание

8.4 Применение у детей

8.5 Применение у пациентов пожилого возраста

8.6 Нарушение функции печени

8.7 Нарушение функции почек

**10 ПЕРЕДОЗИРОВКА****11 ОПИСАНИЕ****12 КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ**

12.1 Механизм действия

12.2 Фармакодинамика

12.3 Фармакокинетика

**13 ДОКЛИНИЧЕСКАЯ ТОКСИКОЛОГИЯ**

13.1 Канцерогенез, мутагенез, нарушение репродуктивной функции

**14 КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ****16 ФОРМА ВЫПУСКА / УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ ПРЕПАРАТА И ОБРАЩЕНИЯ С НИМ**

16.1 Форма выпуска

16.2 Условия хранения препарата и обращения с ним

**17 ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ КОНСУЛЬТИРОВАНИЯ ПАЦИЕНТА**

\* Разделы и подразделы, не включенные в полную инструкцию по применению лекарственного препарата, опущены.

**ПОЛНАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА****1 ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ**

УБРЕЛВИ показан для неотложного лечения мигрени у взрослых с аурой или без.

Ограничения применения

Препарат УБРЕЛВИ не показан для профилактического лечения мигрени.

**2 СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ****2.1 Рекомендуемая доза**

Рекомендуемая доза препарата УБРЕЛВИ составляет 50 мг или 100 мг, принимается перорально независимо от приема пищи.

При необходимости вторую дозу можно принять не менее чем через 2 часа после первой дозы. Максимальная доза за 24-часовой период составляет 200 мг. Безопасность лечения более 8 эпизодов мигрени в течение 30-дневного периода не установлена.

**2.2 Изменение дозы**

Изменения дозы при сопутствующем применении определенных препаратов и для пациентов с нарушением функции печени и почек представлены в таблице 1.

**Таблица 1: Изменение дозы при лекарственных взаимодействиях и для особых категорий пациентов**

Изменение дозы	Первоначальная доза	Вторая доза <sup>a</sup> (по необходимости)
<b>Сопутствующие лекарственные препараты [см. «Лекарственные взаимодействия» (7)]</b>		
Умеренные ингибиторы СYP3A4 (7.1)	50 мг	Избегайте в течение 24 часов
Слабые ингибиторы СYP3A4 (7.1)	50 мг	50 мг

Сильные индукторы СУР3А4 (7.2)	Избегайте сопутствующего применения	
Слабые и умеренные индукторы СУР3А4 (7.2)	100 мг	100 мг
Ингибиторы ВСРР и/или только Р-гр (7.3)	50 мг	50 мг
<b>Особые категории пациентов</b> [см. Применение у особых категорий пациентов (8)]		
Тяжелая печеночная недостаточность (класс С по классификации Чайлда-Пью) (8.6)	50 мг	50 мг
Тяжелая почечная недостаточность (CLcr 15–29 мл/мин) (8.7)	50 мг	50 мг
Терминальная стадия почечной недостаточности (CLcr < 15 мл/мин) (8.7)	Избегать использования	

<sup>a</sup> Вторую дозу можно принять не менее чем через 2 часа после первой дозы

### 3 ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ И ДОЗИРОВКИ

Препарат УБРЕЛВИ 50 мг выпускается в виде двояковыпуклых таблеток в форме капсул белого или почти белого цвета с гравировкой «U50» на одной стороне.

Препарат УБРЕЛВИ 100 мг выпускается в виде двояковыпуклых таблеток в форме капсул белого или почти белого цвета с гравировкой «U100» на одной стороне.

### 4 ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

УБРЕЛВИ противопоказан:

- При сопутствующем применении сильных ингибиторов СУР3А4 [см. Лекарственные взаимодействия (7.1)]
- У пациентов с наличием в анамнезе серьезной гиперчувствительности к уброгепанту или любому компоненту препарата УБРЕЛВИ. Реакции включали анафилактическую реакцию, одышку и отек лица или горла [см. «Предостережения и меры предосторожности» (5.1)]

### 5 ПРЕДОСТЕРЕЖЕНИЯ И МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

#### 5.1 Реакции гиперчувствительности

При применении препарата УБРЕЛВИ были зарегистрированы реакции гиперчувствительности, включая анафилактическую реакцию, одышку, отек лица или горла, сыпь, зуд и крапивницу. Реакции гиперчувствительности могут возникать через несколько минут, часов или дней после приема препарата. Большинство реакций возникали в течение нескольких часов после введения препарата и не были серьезными, а некоторые реакции привели к прекращению лечения. В случае развития серьезной или тяжелой реакции гиперчувствительности следует прекратить применение препарата УБРЕЛВИ и начать соответствующее лечение [см. «Противопоказания» (4) и «Нежелательные реакции» (6.2)].

### 6 НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ

Следующие клинически значимые нежелательные реакции описаны в других разделах инструкции по применению:

- Реакции гиперчувствительности [см. Предостережения и меры предосторожности (5.1)]

#### 6.1 Результаты клинических исследований

Так как клинические исследования различных препаратов проводятся в различных условиях, нельзя напрямую сравнивать частоту развития нежелательных реакций на один препарат с частотой развития нежелательных реакций на другой препарат по результатам клинических исследований; при этом полученные в исследованиях данные могут не отражать частоту реакций, наблюдаемую на практике.

Безопасность препарата УБРЕЛВИ оценивали у 3624 пациентов, получивших по меньшей мере одну дозу УБРЕЛВИ. В двух рандомизированных, двойных слепых, плацебо-контролируемых исследованиях фазы 3 с участием взрослых пациентов с мигренью (исследования 1 и 2) в общей сложности 1439 пациентов получали препарат УБРЕЛВИ 50 мг или 100 мг [см. Клинические исследования (14)]. Среди пациентов, получивших лечение препаратом УБРЕЛВИ в этих 2 исследованиях, приблизительно 89 % были женщинами, 82 % принадлежали к европеоидной расе, 15 % — к негроидной расе и 17 % — к латиноамериканской расе. Средний возраст на момент включения в исследование составлял 41 год (диапазон от 18 до 75 лет).

Долгосрочную безопасность оценивали у 813 пациентов, получивших препарат с перерывами в течение периода до 1 года в рамках открытого дополнительного исследования. Пациентам разрешалось лечить до 8 эпизодов мигреней в месяц препаратом УБРЕЛВИ. Из этих 813 пациентов 421 пациент получал препарат в дозе 50 мг или 100 мг в течение как минимум 6 месяцев, и 364 пациента получали препарат в этих дозах в течение как минимум одного года, при этом все они получали лечение как минимум двух эпизодов мигрени в месяц, в среднем. В этом исследовании 2,5 % пациентов был отменен препарат УБРЕЛВИ из-за нежелательной реакции. Наиболее частой нежелательной реакцией, приводящей к прекращению участия в долгосрочном исследовании безопасности, была тошнота.

Нежелательные реакции в исследованиях 1 и 2 представлены в таблице 2.

**Таблица 2. Нежелательные реакции, возникавшие в исследованиях 1 и 2 с частотой не менее 2 % и чаще, чем в группе плацебо**

	Плацебо (N = 984) %	УБРЕЛВИ 50 мг (N = 954) %	УБРЕЛВИ 100 мг (N = 485) %
Тошнота	2	2	4
Сонливость*	1	2	3
Сухость во рту	1	< 1	2

\*Сонливость включает термины «седация» и «утомляемость», связанные с нежелательными реакциями.

### 6.2 Опыт пострегистрационного применения

В ходе пострегистрационного применения препарата УБРЕЛВИ отмечались следующие нежелательные реакции. Данные об этих реакциях получены из добровольных сообщений пациентов. Так как общее количество пациентов, принимавших препарат, неизвестно, невозможно всегда точно рассчитать частоту побочных реакций и определить их причинно-следственную связь с приемом препарата.

*Нарушения со стороны иммунной системы:* гиперчувствительность (например, анафилактическая реакция, одышка, отек лица или горла, сыпь, крапивница, зуд) [см. «Противопоказания» (4) и «Предостережения и меры предосторожности» (5.1)]

### 7 ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

#### 7.1 Ингибиторы СУР3А4

Совместное применение препарата УБРЕЛВИ с кетоконазолом, сильным ингибитором СУР3А4, приводило к значительному увеличению экспозиции уброгепанта [см. Клиническая фармакология (12.3)]. Препарат УБРЕЛВИ не следует применять с сильными ингибиторами СУР3А4 (например, кетоконазолом, итраконазолом, кларитромицином) [см. Противопоказания (4)].

Совместное применение препарата УБРЕЛВИ с верапамилом, умеренным ингибитором СУР3А4, приводило к увеличению экспозиции уброгепанта [см. Клиническая фармакология (12.3)]. При сопутствующем применении препарата УБРЕЛВИ и умеренных ингибиторов СУР3А4 (например, циклоспорина, ципрофлоксацина, флуконазола, флувоксамина, грейпфрутового сока) рекомендуется коррекция дозы [см. Способ применения и дозы (2.2)].

Специальные исследования лекарственного взаимодействия с уброгепантом и слабыми ингибиторами СУР3А4 не проводились. При сопутствующем применении препарата УБРЕЛВИ со слабыми ингибиторами СУР3А4 рекомендуется коррекция дозы [см. Способ применения и дозы (2.2)].

#### 7.2 Индукторы СУР3А4

Совместное применение препарата УБРЕЛВИ с рифампином, сильным индуктором СУР3А4, приводило к значительному снижению экспозиции уброгепанта [см. Клиническая фармакология (12.3)]. У пациентов, принимающих сильные индукторы СУР3А4 (например, фенитоин, барбитураты, рифампин, зверобой), ожидается утрата эффективности уброгепанта, и сопутствующего применения следует избегать.

Совместное применение препарата УБРЕЛВИ с умеренными или слабыми индукторами СУР3А4 не оценивалось в клиническом исследовании. При сопутствующем применении препарата УБРЕЛВИ и умеренных или слабых индукторов СУР3А4 рекомендуется коррекция дозы [см. Способ применения и дозы (2.2)].

#### 7.3 Ингибиторы ВСРР и/или только Р-гр

Уброгепант является субстратом переносчиков эффлюкса ВСРР и Р-гр. Применение ингибиторов ВСРР и/или только Р-гр (например, хинидина, карведилола, элтромбопага, куркумина) может увеличить экспозицию уброгепанта [см. Клиническая фармакология (12.3)]. Клинические исследования

лекарственного взаимодействия с ингибиторами этих переносчиков не проводились. Коррекция дозы рекомендуется при применении ингибиторов BCRP и/или только P-гр [см. Способ применения и дозы (2.2)].

## 8 ПРИМЕНЕНИЕ У ОСОБЫХ КАТЕГОРИЙ ПАЦИЕНТОВ

### 8.1 Беременность

#### Регистр воздействия на беременность

Существует регистр воздействия на беременность, который отслеживает исходы у женщин, которые забеременели во время приема препарата УБРЕЛВИ. Пациентам следует рекомендовать зарегистрироваться, позвонив по телефону 1-833-277-0206 или посетив веб-сайт <http://emprespregnancyregistry.com>.

#### Заключение о риске

Достаточные данные о риске для развития плода, связанном с применением препарата УБРЕЛВИ у беременных женщин, отсутствуют. В исследованиях на животных нежелательные эффекты на эмбриональное развитие наблюдались после введения уброгепанта во время беременности (повышенная эмбриональная смертность у кроликов) или в период беременности и лактации (снижение массы тела у потомства у крыс) в дозах, превышающих используемые в клинических исследованиях, которые были связаны с токсичностью для материнского организма (см. «Данные»).

В общей популяции США расчетный фоновый риск возникновения серьезных врожденных пороков и выкидышей при клинически признанных беременностях составляет 2–4 % и 15–20 % соответственно. Расчетная частота серьезных врожденных пороков (2,2 – 2,9 %) и выкидышей (17 %) у женщин с мигренью аналогична частоте, зарегистрированной у женщин без мигрени.

#### Клинические соображения

*Материнский и (или) эмбриональный риск, ассоциированный с заболеванием*

Опубликованные данные свидетельствуют о том, что женщины с мигренью могут подвергаться повышенному риску преэклампсии и гестационной гипертензии во время беременности.

#### Данные

##### Данные исследований на животных

Пероральное введение уброгепанта (0, 1,5, 5, 25, 125 мг/кг/сут) беременным крысам в период органогенеза не приводило к нежелательным эффектам на эмбриональное развитие. Экспозиция в плазме (AUC) при самых высоких дозах приблизительно в 45 раз выше, чем у человека при максимальной рекомендуемой дозе для человека (МРДЧ) 200 мг/сут.

В двух отдельных беременным кроликам исследованиях на протяжении всего периода органогенеза перорально вводили уброгепант (0, 15, 45, 75 или 250 мг/кг/сут). В обоих исследованиях наивысшая исследуемая доза (250 мг/кг/сут) была связана с токсичностью для материнского организма. В первом исследовании уброгепант вызывал выкидыши и повышал эмбриональную смертность у выживших детенышей при высокой дозе (250 мг/кг/сут). Во втором исследовании чрезмерная токсичность для материнского организма при применении высокой дозы (250 мг/кг/сут) привела к досрочному завершению участия в исследовании и отсутствию данных по плодам для этой дозовой группы. При дозе, не вызывающей нежелательного воздействия на эмбриональное развитие у кроликов (75 мг/кг/сут), экспозиция в плазме (AUC) была приблизительно в 8 раз выше, чем у человека при МРДЧ.

Пероральное введение уброгепанта (0, 25, 60 или 160 мг/кг/сут) крысам на протяжении всего периода беременности и лактации приводило к снижению массы тела потомства при рождении и в период лактации при средней и высокой дозах, что было связано с токсичностью для материнского организма. При дозе, не вызывающей нежелательных эффектов на пре- и постнатальное развитие у крыс (25 мг/кг/сут), экспозиция в плазме (AUC) была приблизительно в 15 раз выше, чем у человека при МРДЧ.

### 8.2 Грудное вскармливание

Данные о наличии уброгепанта в грудном молоке человека, влиянии уброгепанта на детей, получающих грудное вскармливание, или на выработку молока отсутствуют. У лактирующих крыс пероральное введение уброгепанта приводило к уровням содержания уброгепанта в молоке, сопоставимым с пиковыми концентрациями в плазме. Следует учитывать пользу грудного вскармливания для развития и здоровья, а также клиническую потребность матери в препарате УБРЕЛВИ и любые потенциальные нежелательные эффекты на ребенка на грудном вскармливании, связанные с препаратом УБРЕЛВИ или основным заболеванием матери.

### 8.4 Применение у детей

Безопасность и эффективность применения препарата у пациентов детского возраста не установлена.

### 8.5 Применение у пациентов пожилого возраста

Фармакокинетические исследования указывают на отсутствие клинически значимых фармакокинетических различий между пожилыми и более молодыми пациентами. Клинические исследования препарата УБРЕЛВИ не

включали достаточное количество пациентов в возрасте 65 лет и старше для определения наличия отличий в ответной реакции на терапию в сравнении с молодыми пациентами. В целом, следует проявлять осторожность при выборе дозы для пожилого пациента, как правило, рекомендуется начинать с нижней границы диапазона доз.

### 8.6 Нарушение функции печени

У пациентов с ранее существовавшими легкими (класс А по классификации Чайлда-Пью), умеренными (класс В по классификации Чайлда-Пью) или тяжелыми нарушениями функции печени (класс С по классификации Чайлда-Пью) общее воздействие уброгепанта увеличилось на 7 %, 50 % и 115 % соответственно. Пациентам с нарушением функции печени легкой или умеренной степени коррекция дозы не рекомендуется. Пациентам с тяжелым нарушением функции печени рекомендуется коррекция дозы препарата УБРЕЛВИ [см. Способ применения и дозы (2.2)].

### 8.7 Нарушение функции почек

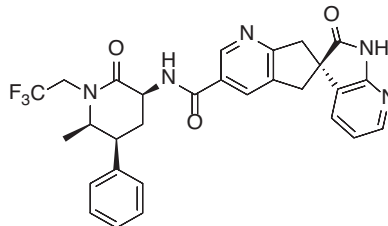
Почечный путь выведения играет незначительную роль в клиренсе уброгепанта [см. «Клинические фармакологические свойства» (12.3)]. Пациентам с нарушением функции почек легкой или умеренной степени коррекция дозы не требуется. Пациентам с тяжелым нарушением функции почек (CL<sub>Cr</sub> 15–29 мл/мин) рекомендуется коррекция дозы [см. Способ применения и дозы (2.2) и Клиническая фармакология (12.3)]. Следует избегать применения препарата УБРЕЛВИ у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности (ТСПН) (CL<sub>Cr</sub> < 15 мл/мин).

## 10 ПЕРЕДОЗИРОВКА

Период полувыведения уброгепанта составляет приблизительно 5–7 часов; поэтому мониторинг пациентов после передозировки препаратом УБРЕЛВИ должен продолжаться в течение как минимум 24 часов, или пока сохраняются симптомы или признаки.

## 11 ОПИСАНИЕ

Активным ингредиентом препарата УБРЕЛВИ является уброгепант, антагонист рецептора кальцитонин-ген-связанного пептида (CGRP). Химическое наименование уброгепанта — (3′S)-N-[(3S,5S,6R)-6-метил-2-оксо-5-фенил-1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-3-ил]-2′-оксо-1′,2′,5′,7′-тетрагидропиридо[циклопента[b]пиридин-6,3′-пирроло [2,3-b]пиридин]-3-карбоксамид, и он имеет следующую структурную формулу:



Молекулярная формула — C<sub>29</sub>H<sub>26</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>, и молекулярная масса составляет 549,6. Уброгепант представляет собой порошок белого или почти белого цвета. Он легко растворим в этаноле, метаноле, ацетоне и ацетонитриле и практически нерастворим в воде.

Препарат УБРЕЛВИ выпускается в виде таблеток для перорального применения, содержащих 50 мг или 100 мг уброгепанта. Вспомогательные вещества включают коллоидный диоксид кремния, кроскармеллозу натрия, маннитол, микрокристаллическую целлюлозу, сополимер поливинилпирролидона и винилацетата, хлорид натрия, стеарилфумарат натрия и витамин Е полиэтиленгликоль сукцинат.

## 12 КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

### 12.1 Механизм действия

Уброгепант — антагонист рецептора кальцитонин-ген-связанного пептида.

### 12.2 Фармакодинамика

#### Кардиоэлектрофизиология

В дозе, в 2 раза превышающей максимальную рекомендуемую суточную дозу, УБРЕЛВИ не удлиняет интервал QT в какой-либо клинически значимой степени.

### 12.3 Фармакокинетика

#### Поглощение

После перорального введения препарата УБРЕЛВИ уброгепант всасывается с достижением пиковых концентраций в плазме приблизительно через 1,5 часа. Уброгепант демонстрирует дозопропорциональную фармакокинетику в пределах рекомендуемого диапазона доз [см. Способ применения и дозы (2.1)].

#### Влияние пищи

При приеме препарата УБРЕЛВИ с пищей с высоким содержанием жиров время достижения максимальной концентрации уброгепанта в плазме было

отсрочено на 2 часа и привело к снижению  $C_{max}$  на 22 % без изменения AUC. В исследовании клинической эффективности препарат УБРЕЛВИ применялся независимо от приема пищи [см. Способ применения и дозы (2.1)].

#### Распределение

Связывание уброгепанта с белками плазмы составляет 87 % *in vitro*. Средний кажущийся центральный объем распределения уброгепанта ( $V/F$ ) после перорального приема однократной дозы составляет приблизительно 350 л.

#### Выделение

##### Метаболизм

Уброгепант выводится главным образом посредством метаболизма, в основном с помощью СYP3A4. Исходное соединение (уброгепант) и 2 метаболита глюкуронидного конъюгата были наиболее распространенными циркулирующими компонентами в плазме крови человека. Предполагается, что метаболиты глюкуронида не будут вносить вклад в фармакологическую активность уброгепанта, поскольку в анализе связывания с рецепторами CGRP они были примерно в 6000 раз менее активными.

##### Выведение

Период полувыведения уброгепанта составляет приблизительно 5-7 часов. Средний кажущийся клиренс при пероральном приеме ( $CL/F$ ) уброгепанта составляет приблизительно 87 л/ч. Уброгепант выводится главным образом с желчью/калом, в то время как почечный путь является незначительным путем выведения. После однократного перорального приема [ $^{14}C$ ]-уброгепанта здоровыми добровольцами мужского пола 42 % и 6 % дозы вывелись в виде неизмененного уброгепанта с калом и мочой соответственно.

#### Особые категории пациентов

##### Пациенты с нарушением функции почек

Популяционный фармакокинетический анализ, основанный на объединенных данных клинических исследований, использовался для оценки влияния нарушения функции почек, характеризуемого на основании расчетного клиренса креатинина ( $CL_{Cr}$ ) по формуле Кокрофта-Голта (C-G). Нарушение функции почек не выявило значимых различий в фармакокинетике уброгепанта у пациентов с нарушением функции почек легкой или умеренной степени ( $CL_{Cr}$  30-89 мл/мин) по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек ( $CL_{Cr}$  > 90 мл/мин). Пациенты с тяжелой почечной недостаточностью или ТСПН ( $pK_{Cr}$  < 30 мл/мин) не изучались. Коррекция дозы у пациентов с тяжелым нарушением функции почек ( $CL_{Cr}$  15-29 мл/мин) рекомендуется на основании информации о ВРМВ и консервативного предположения о том, что тяжелое нарушение функции почек вряд ли вызовет более чем двукратное увеличение экспозиции уброгепанта [см. Способ применения и дозы (2.2)]. Рекомендации по дозированию для пациентов с ТСПН ( $CL_{Cr}$  < 15 мл/мин) не предусмотрены.

##### Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с ранее существовавшими легкими (класс А по классификации Чайлда-Пью), умеренными (класс В по классификации Чайлда-Пью) или тяжелыми нарушениями функции печени (класс С по классификации Чайлда-Пью) общее воздействие уброгепанта увеличилось на 7 %, 50 % и 115 % соответственно. Пациентам с тяжелым нарушением функции печени требуется коррекция дозы [см. Способ применения и дозы (2.2)].

##### Другие особые категории пациентов

По данным популяционного фармакокинетического анализа, возраст, пол, расовая принадлежность и масса тела не оказывали значимого влияния на фармакокинетику ( $C_{max}$  и AUC) уброгепанта. Таким образом, корректировка дозы на основании этих факторов не требуется.

#### Лекарственные взаимодействия

##### Исследования *in vitro*

##### Ферменты

Уброгепант не является ингибитором CYP1A2, 2B6 или 3A4. Уброгепант является слабым ингибитором CYP2C8, 2C9, 2D6, 2C19, MAO-A и UGT1A1. Ожидается, что потенциал ингибирования *in vitro* не будет клинически значимым. Уброгепант не является индуктором CYP1A2, 2B6 или 3A4 в клинически значимых концентрациях.

##### Переносчики

Уброгепант является субстратом переносчиков BCRP и P-gp *in vitro*; поэтому использование ингибиторов BCRP и/или P-gp может увеличить экспозицию уброгепанта. Коррекция дозы при сопутствующем применении препарата УБРЕЛВИ с ингибиторами BCRP и/или P-gp рекомендуется на основании результатов исследований ADME и клинических взаимодействий с ингибиторами CYP3A4/P-gp, которые показывают наибольшее прогнозируемое потенциальное увеличение экспозиции уброгепанта не более чем в два раза [см. Способ применения и дозы (2.2) и Лекарственные взаимодействия (7.3)].

Уброгепант является слабым субстратом OATP1B1, OATP1B3 и OAT1, но не субстратом OAT3. Он не является ингибитором переносчиков P-gp, BCRP, BSEP, MRP3, MRP4, OAT1, OAT3 или NTCP, но является слабым ингибитором переносчиков OATP1B1, OATP1B3 и OAT2. Коррекция дозы требуется только для ингибиторов P-gp или BCRP. Никаких клинических лекарственных взаимодействий с другими переносчиками при применении препарата УБРЕЛВИ не ожидается.

##### Исследования *in vivo*

Ингибиторы CYP3A4 [см. Способ применения и дозы (2.2), Противопоказания (4) и Лекарственные взаимодействия (7.1)]:

Совместное применение препарата УБРЕЛВИ с кетоконазолом, сильным ингибитором CYP3A4, приводило к 9,7-кратному и 5,3-кратному увеличению  $AUC_{inf}$  и  $C_{max}$  уброгепанта соответственно. Совместное применение препарата УБРЕЛВИ с верапамилом, умеренным ингибитором CYP3A4, приводило к увеличению  $AUC_{inf}$  и  $C_{max}$  уброгепанта приблизительно в 3,5 и 2,8 раза соответственно. Специального исследования лекарственного взаимодействия для оценки сопутствующего применения со слабыми ингибиторами CYP3A4 не проводилось. Ожидается, что консервативный прогноз максимального потенциального увеличения экспозиции уброгепанта при применении слабых ингибиторов CYP3A4 составит не более чем в 2 раза.

Индукторы CYP3A4 [см. Способ применения и дозы (2.2) и Лекарственные взаимодействия (7.2)]:

Совместное применение препарата УБРЕЛВИ с рифампином, сильным индуктором CYP3A4, приводило к снижению экспозиции уброгепанта на 80 %. Специальные исследования лекарственного взаимодействия для оценки сопутствующего применения с умеренными или слабыми индукторами CYP3A4 не проводились. Коррекция дозы при сопутствующем применении препарата УБРЕЛВИ со слабыми или умеренными индукторами CYP3A4 рекомендуется на основании консервативного прогноза снижения экспозиции уброгепанта на 50 %.

Другие оценки лекарственного взаимодействия.

При применении препарата УБРЕЛВИ с пероральными контрацептивами (содержащими норгестимат и этинилэстрадиол), ацетаминофеном, напроксеном, суматриптаном, эзомаприолом, эренумабом, галканезумабом или атогепаном значимых фармакокинетических взаимодействий не наблюдалось ни для уброгепанта, ни для препаратов, применяемых совместно.

## 13 ДОКЛИНИЧЕСКАЯ ТОКСИКОЛОГИЯ

### 13.1 Канцерогенез, мутагенез, нарушение репродуктивной функции

#### Канцерогенность

Двухлетние исследования канцерогенности уброгепанта при пероральном введении проводились на мышах (0, 5, 15 или 50 мг/кг/сут) и крысах (0, 10, 30 или 100 мг/кг у самцов; 0, 10, 30 или 150 мг/кг у самок). Ни у одного из видов не наблюдалось никаких признаков опухолей, связанных с препаратом. Наивысшая исследованная доза у мышей аналогична максимальной рекомендованной дозе для человека (200 мг/сут) на основе площади поверхности тела ( $mg/m^2$ ). Экспозиция в плазме (AUC) при самых высоких дозах, исследованных на крысах, приблизительно в 25 раз выше, чем у человека при максимальной рекомендуемой дозе для человека (МРДЧ) 200 мг/сут.

#### Мутагенность

В условиях *in vitro* (тест Эймса, анализ хромосомных aberrаций в клетках яичников китайского хомячка) и *in vivo* (микроядерный тест на клетках костного мозга крыс) уброгепант дал отрицательный результат.

#### Нарушение репродуктивной функции

Пероральное введение уброгепанта (0, 20, 80 или 160 мг/кг/сут) самцам и самкам крыс (совместно с самками и самцами, ранее не получавшими препарат, соответственно) не приводило к нежелательным эффектам на фертильность или репродуктивную функцию. Экспозиция в плазме (AUC) при самой высокой исследованной дозе приблизительно в 30 раз выше, чем у человека при МРДЧ.

## 14 КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эффективность препарата УБРЕЛВИ при неотложном лечении мигрени была продемонстрирована в двух рандомизированных, двойных слепых, плацебо-контролируемых исследованиях [исследование 1 (NCT02828020) и исследование 2 (NCT02867709)]. В исследовании 1 были рандомизированы пациенты, получавшие плацебо ( $n = 559$ ) или УБРЕЛВИ 50 мг ( $n = 556$ ) или 100 мг ( $n = 557$ ), а в исследовании 2 — плацебо ( $n = 563$ ) или УБРЕЛВИ 50 мг ( $n = 562$ ). Во всех исследованиях пациентов проинструктировали о

необходимости лечения мигрени с интенсивностью головной боли от умеренной до сильной. Вторая доза исследуемого препарата (УБРЕЛВИ или плацебо) или обычное неотложное лечение мигрени у пациента разрешалось в период от 2 до 48 часов после первоначального лечения не ответившей на лечение или рецидивирующей мигрени. До 23 % пациентов принимали профилактические препараты от мигрени на исходном уровне. Ни один из этих пациентов не принимал сопутствующие профилактические препараты, действующие на путь CGRP.

Первичный анализ эффективности проводился у пациентов, которые лечили эпизод мигрени с умеренной или сильной болью. Эффективность препарата УБРЕЛВИ была установлена по влиянию на отсутствие боли через 2 часа после введения дозы и на отсутствие наиболее беспокоящего симптома (most bothersome symptom, MBS) через 2 часа после введения дозы по сравнению с плацебо в исследованиях 1 и 2. Отсутствие боли определялось как уменьшение умеренной или сильной головной боли до отсутствия боли, а отсутствие MBS определялось как отсутствие самостоятельно выявленного MBS (т. е. светобоязни, фонофобии или тошноты). Среди пациентов, выбравших MBS, наиболее часто выбирали светобоязнь (56 %), затем — фонофобия (24 %) и тошнота (19 %).

В обоих исследованиях процентная доля пациентов, достигших отсутствия головной боли и MBS через 2 часа после введения дозы, была значительно выше у пациентов, получавших УБРЕЛВИ, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо (см. Таблицу 3). В таблице 3 также представлены результаты анализов процентной доли пациентов, достигших облегчения боли через 2 часа (определяемой как уменьшение боли при мигрени от умеренной или тяжелой до легкой степени или её отсутствие) после введения препарата, и процентной доли пациентов, достигших устойчивого отсутствия боли через 2–24 часа после введения препарата.

Частота случаев фотофобии и фонофобии была ниже после введения препарата УБРЕЛВИ в обеих дозах (50 мг и 100 мг) по сравнению с плацебо.

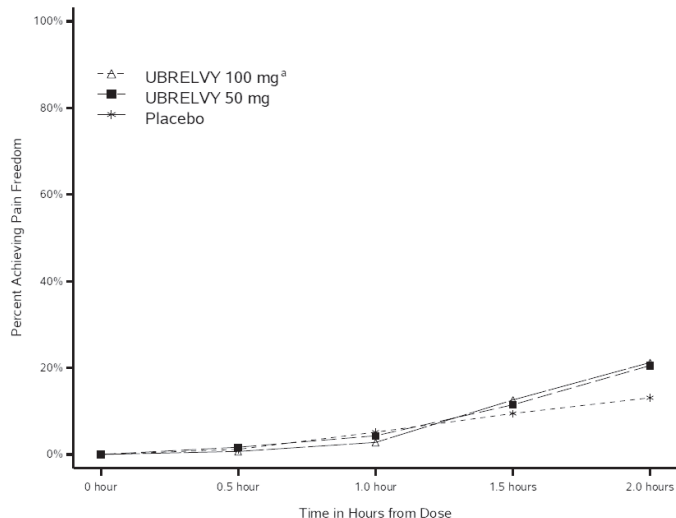
**Таблица 3. Конечные точки эффективности при мигрени для исследования 1 и исследования 2**

	Исследование 1			Исследование 2	
	УБРЕЛВИ 50 мг	УБРЕЛВИ 100 мг	Плацебо	УБРЕЛВИ 50 мг	Плацебо
<b>Отсутствие боли через 2 часа</b>					
N	422	448	456	464	456
% ответивших на лечение:	19,2	21,2	11,8	21,8	14,3
Отличие от плацебо (%)	7,4	9,4		7,5	
p-величина	0,002	< 0,001		0,007	
<b>Наиболее беспокоящий симптом через 2 часа</b>					
N	420	448	454	463	456
% ответивших на лечение:	38,6	37,7	27,8	38,9	27,4
Отличие от плацебо (%)	10,8	9,9		11,5	
p-величина	< 0,001	< 0,001		< 0,001	
<b>Облегчение боли через 2 часа</b>					
N	422	448	456	464	456
% ответивших на лечение:	60,7	61,4	49,1	62,7	48,2
p-величина	< 0,001	< 0,001		< 0,001	
<b>Устойчивое устранение боли в течение 2–24 часов</b>					
N	418	441	452	457	451
% ответивших на лечение:	12,7	15,4	8,6	14,4	8,2
p-величина	*Н/З	0,002		0,005	

\* Статистически не значимо (Н/З).

На Рисунке 1 представлена процентная доля пациентов, достигших облегчения боли при мигрени в течение 2 часов после лечения в исследованиях 1 и 2.

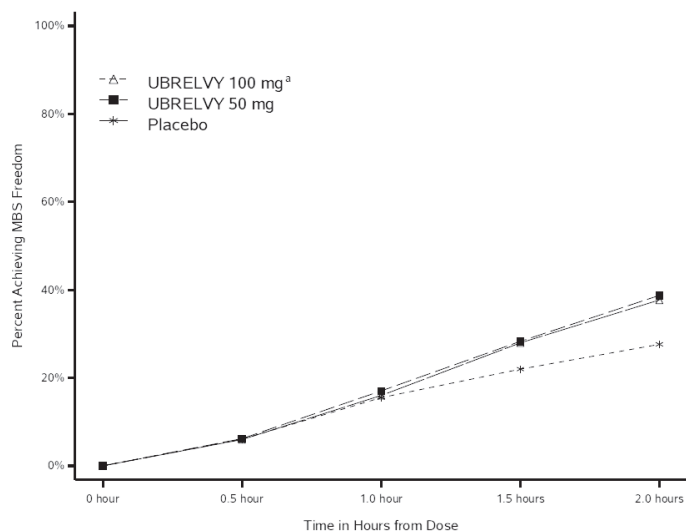
**Рисунок 1. Процентная доля пациентов, достигших отсутствия боли в течение 2 часов в объединенных исследованиях 1 и 2**



<sup>a</sup> Группа 100 мг была включена только в исследование 1.

На Рисунке 2 представлена доля пациентов, достигших отсутствия MBS в течение 2 часов в исследованиях 1 и 2.

**Рисунок 2. Процентная доля пациентов, достигших отсутствия MBS в течение 2 часов в объединенных исследованиях 1 и 2**



<sup>a</sup> Группа 100 мг была включена только в исследование 1.

## 16 ФОРМА ВЫПУСКА / УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ ПРЕПАРАТА И ОБРАЩЕНИЯ С НИМ

### 16.1 Форма выпуска

УБРЕЛВИ 50 мг выпускается в виде двояковыпуклых таблеток в форме капсул белого или почти белого цвета с гравировкой «U50» на одной стороне в пакетах с разовой дозой (каждый пакет содержит 1 таблетку):

- Коробка с 10 пакетами, NDC: 0023-6498-10
- Коробка с 16 пакетами, NDC: 0023-6498-16
- Коробка из 30 пакетами, NDC: 0023-6498-30

УБРЕЛВИ 100 мг выпускается в виде двояковыпуклых таблеток в форме капсул белого или почти белого цвета с гравировкой «U100» на одной стороне в пакетах с разовой дозой (каждый пакет содержит 1 таблетку):

- Коробка с 10 пакетами, NDC: 0023-6501-10
- Коробка с 16 пакетами, NDC: 0023-6501-16
- Коробка из 30 пакетами, NDC: 0023-6501-30

## 16.2 Условия хранения препарата и обращения с ним

Хранить при температуре от 20 °C до 25 °C (68–77 °F); допустимы колебания температуры от 15 °C до 30 °C (59–86 °F) [см. определение термина «контролируемая комнатная температура» в Фармакопее США].

## 17 ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ КОНСУЛЬТИРОВАНИЯ ПАЦИЕНТА

Рекомендуйте пациенту прочитать одобренную FDA информацию о лекарственном препарате для пациента (инструкцию по применению лекарственного препарата для пациента).

### Реакции гиперчувствительности

Проинформируйте пациентов о признаках и симптомах реакций гиперчувствительности и о том, что эти реакции могут возникать при применении препарата УБРЕЛВИ. Рекомендуйте пациентам прекратить лечение препаратом УБРЕЛВИ и немедленно обратиться за медицинской помощью, если у них возникнут какие-либо симптомы серьезной реакции гиперчувствительности [см. «Предостережения и меры предосторожности» (5.1)].

### Лекарственные взаимодействия

Проинформируйте пациентов о том, что УБРЕЛВИ может взаимодействовать с некоторыми другими лекарственными препаратами; поэтому посоветуйте пациентам сообщать своему лечащему врачу о применении любых других рецептурных, безрецептурных или растительных препаратов [см. «Противопоказания» (4) и «Лекарственные взаимодействия» (7.1, 7.2, 7.3)]. Рекомендуйте пациентам сообщать своему лечащему врачу о приеме грейпфрутового сока, поскольку при его совместном применении рекомендуется изменение дозы.

### Беременность

Рекомендуйте пациентам сообщать своему лечащему врачу, если они забеременеют во время лечения или планируют забеременеть. Рекомендуйте беременным пациентам зарегистрироваться в регистре, который контролирует исходы беременности у женщин, получавших препарат УБРЕЛВИ во время беременности [см. «Применение у особых категорий пациентов» (8.1)].

### Грудное вскармливание

Проинформируйте пациентов о необходимости сообщать своему лечащему врачу, если они кормят грудью или планируют кормить грудью [см. «Применение у особых категорий пациентов» (8.2)].

Произведено для:  
AbbVie Inc.  
North Chicago, IL 60064

© 2023 «ЭббВи Инкорпорейтед». Все права защищены.  
Препарат УБРЕЛВИ и его дизайн являются товарными знаками  
«Аллерган Фармасьютикалс Интернейшнл Лимитед»,  
компании «ЭббВи Инкорпорейтед».

20079163 июнь 2023 г.

LAV-9719 МАСТЕР-ВЕРСИЯ НА АНГЛИЙСКОМ ЯЗЫКЕ

LAV-9782 МАСТЕР-ВЕРСИЯ НА РУССКОМ ЯЗЫКЕ

**Информация для пациента  
УБРЕЛВИ® (ю-брел-ви)  
(уброгепант)  
таблетки для перорального применения**

**Что такое УБРЕЛВИ?**

УБРЕЛВИ — это рецептурный лекарственный препарат, применяемый для неотложного лечения приступов мигрени у взрослых с аурой или без.

УБРЕЛВИ не используется для профилактики мигрени.

Неизвестно, является ли препарат УБРЕЛВИ безопасным и эффективным у детей.

**Кому не следует применять УБРЕЛВИ?**

**Не принимайте препарат УБРЕЛВИ:**

- Если Вы принимаете лекарственные препараты, известные как сильный ингибитор CYP3A4, таких как кетоконазол, кларитромицин или итраконазол. Если Вы не уверены, относится ли принимаемый Вами препарат к ним, проконсультируйтесь с лечащим врачом. Ваш лечащий врач может сообщить Вам, безопасно ли принимать препарат УБРЕЛВИ совместно с другими лекарственными препаратами.
- У Вас аллергия на уброгепант или любой из компонентов препарата УБРЕЛВИ. Полный список компонентов препарата УБРЕЛВИ приведен в конце листка-вкладыша.

**Перед началом приема УБРЕЛВИ сообщите врачу обо всех ваших заболеваниях, особенно если Вы:**

- У Вас проблемы с печенью.
- У Вас проблемы с почками.
- Вы беременны или планируете забеременеть. Данные о вреде УБРЕЛВИ для плода неизвестны.
  - Регистр воздействия на беременность: Существует Регистр воздействия на беременность для женщин, принимающих препарат УБРЕЛВИ. Целью этого регистрационного исследования является сбор информации о состоянии Вашего здоровья и здоровья Вашего ребенка. Поговорите со своим лечащим врачом или позвоните по телефону 1-833-277-0206, чтобы зарегистрироваться в этом регистре. Вы также можете посетить веб-сайт по адресу <http://emprespregnancyregistry.com>.
- Вы кормите грудью или планируете грудное вскармливание. Неизвестно, проникает ли УБРЕЛВИ в грудное молоко.

**Сообщите врачу обо всех принимаемых препаратах, в том числе рецептурных, безрецептурных препаратах, витаминах и растительных добавках.**

В особенности сообщите своему лечащему врачу, если Вы принимаете что-либо из перечисленного ниже, поскольку вашему лечащему врачу может потребоваться изменить дозу препарата УБРЕЛВИ:

- верапамил
- циклоспорин
- ципрофлоксацин
- флуконазол
- флувоксамин
- фенитоин
- барбитураты
- рифампин
- зверобой
- хинидин
- карбведилол
- элтромбопаг
- куркумин

Это не полный список лекарственных препаратов, которые могут повлиять на действие препарата УБРЕЛВИ. Ваш лечащий врач может сообщить Вам, безопасно ли принимать препарат УБРЕЛВИ совместно с другими лекарственными препаратами. Ведите список принимаемых лекарственных препаратов и покажите его лечащему врачу или фармацевту при назначении Вам нового препарата.

**Как следует принимать УБРЕЛВИ?**

- Принимайте препарат УБРЕЛВИ в точном соответствии с указаниями врача.
- Принимайте УБРЕЛВИ независимо от приема пищи.
- Большинство пациентов могут принять вторую таблетку через 2 часа после приема первой таблетки, по мере необходимости.
- Вам не следует принимать вторую таблетку в течение 24 часов, если Вы употребили грейпфруты или грейпфрутовый сок или приняли лекарственные препараты, которые могут включать следующие:
  - верапамил
  - циклоспорин
  - ципрофлоксацин
  - флуконазол
  - флувоксамин
- Неизвестно, безопасен ли прием препарата УБРЕЛВИ при лечении более чем 8 эпизодов головных болей при мигрени в течение 30 дней.
- Вам следует записывать, когда у Вас возникают головные боли, и когда Вы принимаете препарат УБРЕЛВИ, чтобы Вы могли поговорить со своим врачом о том, как УБРЕЛВИ действует на Вас.
- Если Вы приняли слишком много препарата УБРЕЛВИ, немедленно позвоните своему врачу или обратитесь в ближайшее отделение неотложной помощи.

## Каковы возможные побочные эффекты препарата УБРЕЛВИ?

Препарат УБРЕЛВИ способен вызывать серьезные побочные реакции, в том числе:

- Аллергические реакции. Аллергические реакции могут развиваться после приема препарата УБРЕЛВИ. Большинство реакций возникали в течение нескольких часов и не были серьезными. Некоторые реакции могут возникать через несколько дней после приема препарата УБРЕЛВИ. Немедленно позвоните своему лечащему врачу или обратитесь за неотложной помощью, если у Вас возникнут какие-либо из следующих симптомов, которые могут быть проявлением аллергической реакции:

- отек лица, рта, языка или горла;
- затрудненное дыхание.

Наиболее распространенными побочными эффектами препарата УБРЕЛВИ являются тошнота и сонливость.

Это не все возможные побочные эффекты препарата УБРЕЛВИ. Позвоните своему лечащему врачу, чтобы получить медицинскую консультацию касательно побочных эффектов. О возникших побочных эффектах можно сообщить в Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) по телефону: 1-800-FDA-1088.

## Как следует хранить препарат УБРЕЛВИ?

- Храните УБРЕЛВИ при комнатной температуре от 68 °F до 77 °F (от 20 °C до 25 °C).

**Храните препарат УБРЕЛВИ и другие лекарственные препараты в недоступном для детей месте.**

## Общие сведения об эффективном и безопасном использовании препарата УБРЕЛВИ.

Лекарственные препараты иногда назначаются по показаниям, отличающимся от перечисленных в инструкции по применению лекарственного препарата для пациента. Запрещается принимать препарат УБРЕЛВИ для лечения заболевания не по показаниям. Не давайте препарат УБРЕЛВИ другим людям, даже если у них те же симптомы, что у Вас. Препарат может причинить вред их здоровью. Вы также можете попросить у фармацевта или врача информацию о УБРЕЛВИ, предназначенную для медицинских работников.

## Какие вещества входят в состав препарата УБРЕЛВИ?

**Активный ингредиент:** уброгепант.

**Вспомогательные вещества:** коллоидный диоксид кремния, кроскармеллоза натрия, маннитол, микрокристаллическая целлюлоза, сополимер поливинилпирролидона и винилацетата, хлорид натрия, стеарилфумарат натрия и витамин E полиэтиленгликоль сукцинат.

Произведено для:

«ЭббВи Инк.»

North Chicago, IL 60064

© 2023 «ЭббВи Инкорпорейтед». Все права защищены.

Препарат УБРЕЛВИ и его дизайн являются товарными знаками «Аллерган Фармасьютикалс Интернейшнл Лимитед», компании «ЭббВи Инкорпорейтед».

Данная инструкция по применению препарата была одобрена Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США 20079163

Выдана: июнь 2023 г.

LAB-9719 МАСТЕР-ВЕРСИЯ НА АНГЛИЙСКОМ ЯЗЫКЕ

LAB-9782 МАСТЕР-ВЕРСИЯ НА РУССКОМ ЯЗЫКЕ