

**Инструкция
по медицинскому применению препарата
ЭПИВИР®/EPIVIR®**

Регистрационный номер:

Торговое название: Эпивир®

Международное непатентованное название: ламивудин

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав

Ядро таблетки:

Активное вещество: ламивудин 150,0 мг.

Вспомогательные вещества: микрокристаллическая целлюлоза, карбоксиметилкрахмал натрия (натрия крахмала гликолят), магния стеарат

Оболочка таблетки: Opadry® YS-1-7706-G белый следующего состава: гипромеллоза, титана диоксид, макрогол 400 (полиэтиленгликоль 400), полисорбат 80.

Описание: Таблетки, покрытые плёночной оболочкой, ромбовидной формы белого цвета с выгравированной надписью “GX CJ7” на каждой стороне таблетки и риской на каждой стороне таблетки.

Фармакотерапевтическая группа: Противовирусное [ВИЧ] средство

Код АТХ: J05AF05.

Фармакологические свойства

Механизм действия

Эпивир является высокоэффективным избирательным ингибитором репликации ВИЧ-1 и ВИЧ-2 *in vitro*. Также активен в отношении штаммов ВИЧ, устойчивых к зидовудину. Внутри клеток ламивудин метаболизируется до 5'-трифосфата (активная форма), период полувыведения которого из клеток составляет 16-19 ч. Ламивудина-5'-трифосфат в незначительной степени ингибирует РНК- и ДНК-зависимую обратную транскриптазу ВИЧ.

Основной механизм его действия — блокирование синтеза растущей цепи ДНК в процессе обратной транскрипции ВИЧ. Показано, что ламивудин оказывает аддитивное или синергическое действие по отношению к другим антиретровирусным препаратам, прежде всего к зидовудину, угнетая репликацию ВИЧ в культуре клеток.

Ламивудин не нарушает нормальный клеточный метаболизм ДНК и не оказывает существенного влияния на содержание ядерной и митохондриальной ДНК в клетках млекопитающих.

В исследованиях *in vitro* ламивудин оказывает слабое цитотоксическое действие на лимфоциты периферической крови, а также на лимфоцитарные и моноцитарно-макрофагальные клеточные линии и ряд других стволовых клеток костного мозга. Таким образом, *in vitro* ламивудин обладает высоким терапевтическим индексом.

Фармакодинамические эффекты

Одна из причин развития резистентности ВИЧ-1 к ламивудину — появление изменений в M184V сайте вирусного генома, который тесно связан с активным сайтом обратной транскриптазы ВИЧ. Штаммы ВИЧ-1 с мутациями M184V могут появляться как *in vitro*, так и в организме больных, получающих комбинированную антиретровирусную терапию, включающую ламивудин. Такие штаммы вируса характеризуются сниженной чувствительностью к ламивудину и слабой способностью к репликации *in vitro*. *In vitro* штаммы ВИЧ, устойчивые к зидовудину, могут приобрести к нему чувствительность в случае одновременного развития резистентности к ламивудину. Клиническая значимость этого явления не установлена.

Мутации в сайте M184V приводят к возникновению перекрестной резистентности ВИЧ только к препаратам из группы нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы. Зидовудин и ставудин сохраняют свою активность в отношении штаммов ВИЧ-1, резистентных к ламивудину. Абакавир сохраняет антиретровирусную активность в отношении штаммов ВИЧ-1, имеющих M184V мутацию, резистентных к ламивудину. У штаммов ВИЧ с M184V мутациями определяется не более чем 4-кратное снижение чувствительности к диданозину и залцитабину; клиническое значение этого явления не установлено. Тесты на чувствительность ВИЧ к различным антиретровирусным препаратам *in vitro* не были стандартизованы и поэтому на их результаты могут влиять различные методологические факторы.

Согласно данным клинических исследований, применение ламивудина в комбинации с зидовудином уменьшает вирусную нагрузку ВИЧ-1 в крови и увеличивает содержание CD4-лимфоцитов. Установлено, что ламивудин в комбинации с зидовудином или с зидовудином и другими препаратами значительно снижает риск прогрессирования ВИЧ-инфекции и летального исхода. У штаммов ВИЧ, выделенных от больных, получавших ламивудин, отмечалось снижение чувствительности к ламивудину *in vitro*.

Комбинированная терапия ламивудином и зидовудином у пациентов, ранее не получавших антиретровирусную терапию, задерживает появление резистентных к зидовудину штаммов ВИЧ. Ламивудин получил широкое распространение как компонент комбинированной антиретровирусной терапии в сочетании с другими нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы или препаратами из других групп (ингибиторы протеазы, ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы).

Показано, что комбинированная антиретровирусная терапия, включающая ламивудин, эффективна в отношении штаммов ВИЧ с мутациями в локусе M184V.

Чтобы установить взаимосвязь между чувствительностью ВИЧ к ламивудину *in vitro* и клиническим эффектом терапии, требуются дополнительные исследования.

Фармакокинетика

Всасывание

Ламивудин хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта. Биодоступность ламивудина у взрослых после приема внутрь обычно составляет 80-85%. Среднее время (t_{\max}) достижения максимальных концентраций (C_{\max}) ламивудина в сыворотке составляет около 1 часа. При назначении ламивудина в терапевтических дозах (4 мг/кг/сутки в 2 приема с интервалом в 12 часов) C_{\max} составляет 1-1,9 мкг/мл.

Прием ламивудина вместе с пищей вызывает увеличение t_{\max} и снижение C_{\max} (до 47 %), однако, не влияет на общую степень абсорбции (рассчитанную на основании площади под кривой "концентрация-время"). Поэтому при приеме ламивудина с пищей коррекция дозы не требуется.

Крошение таблеток и прием их с небольшим количеством полутвердой пищи или жидкости не меняет фармакологические свойства препарата и клинический эффект. Эти выводы основаны на физико-химических и фармакокинетических характеристиках действующего вещества.

Распределение и связывание с белками плазмы крови

При внутривенном введении ламивудина объем распределения составляет в среднем 1,3 л/кг, а период полувыведения - 5-7 часов.

В терапевтическом диапазоне доз ламивудин имеет линейную фармакокинетику и в незначительной степени связывается с белками плазмы.

Установлено, что ламивудин проникает в центральную нервную систему (ЦНС) и в спинномозговую жидкость. Через 2-4 часа после приема внутрь соотношение концентраций ламивудина в ликворе и сыворотке составляло приблизительно 0,12.

Метаболизм и выведение

В среднем системный клиренс ламивудина составляет приблизительно 0,32 л/кг/ч. Ламивудин выводится преимущественно почками (более 70%) путем активной канальцевой секреции (система транспорта органических катионов), а также посредством метаболизма в печени (менее 10%).

Активная форма ламивудина, внутриклеточный ламивудина трифосфат имеет более длительный период полувыведения из клеток (16-19 часов) по сравнению с периодом полувыведения его из плазмы (5-7 часов). Имеются данные, что фармакокинетические параметры ламивудина при приеме в дозе 300 мг 1 раз в сутки в равновесном состоянии эквивалентны таковым при приеме в дозе 150 мг 2 раза в сутки по показателям площади под кривой «концентрация-время» на протяжении 24 часов (AUC_{24}) и C_{\max} для ламивудина трифосфата.

Вероятность неблагоприятного взаимодействия ламивудина с другими препаратами очень мала вследствие ограниченного метаболизма в печени, незначительной степени связывания с белками плазмы и почти полного выведения почками ламивудина в неизменном виде.

Особые группы больных

- *Дети*

Данных по фармакокинетике препарата у детей в возрасте младше 3 месяцев недостаточно. У новорожденных на первой неделе жизни вследствие незрелости выделительной функции почек и непостоянства показателей абсорбции, клиренс ламивудина при приеме внутрь снижен по сравнению с детьми от 3 мес. до 12 лет. Данные показывают, что AUC у детей в возрасте 2-6 лет может быть снижена на 30% по сравнению с другими возрастными группами.

- ***Пожилые пациенты***

Данные по фармакокинетике ламивудина у пациентов старше 65 лет отсутствуют.

- ***Пациенты с нарушением функции почек***

У пациентов с нарушением функции почек концентрация ламивудина в плазме повышена, так как его выведение из организма замедлено. Больным с клиренсом креатинина менее 50 мл/мин дозу Эпивира необходимо снижать.

- ***Пациенты с нарушением функции печени***

Данные о применении ламивудина у пациентов с умеренной и тяжелой печеночной недостаточностью свидетельствуют о том, что нарушение функции печени существенно не влияет на фармакокинетику ламивудина.

- ***Беременность***

Фармакокинетика ламивудина у беременных не отличается от небеременных. Исследования показали, что ламивудин проникает через плаценту. Концентрация ламивудина в сыворотке новорожденных в момент рождения такая же, как в сыворотке матери и в крови из пуповины.

Показания

- Лечение ВИЧ-инфекции в составе комбинированной антиретровирусной терапии взрослых и пациентов детского возраста

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к ламивудину или любому другому компоненту препарата

Способ применения и дозы

Назначение Эпивира допускается только специалистом, имеющим опыт лечения ВИЧ-инфекции.

Эпивир применяется внутрь вне зависимости от приема пищи (до, во время или после еды).

Для обеспечения точности дозирования препарата таблетки рекомендуется проглатывать полностью без деления.

Для лечения детей и тех пациентов, которым трудно проглатывать таблетки, предназначена лекарственная форма раствор для приема внутрь.

Однако, в качестве альтернативы допускается деление и крошение таблеток с добавлением небольшого количества полутвердой пищи или жидкости. Всё количество полученной смеси необходимо принять внутрь незамедлительно.

Категории пациентов

- **Взрослые и подростки с массой тела более 30 кг**

Рекомендуемая доза составляет 300 мг в сутки. Можно назначать по 150 мг 2 раза в сутки или 300 мг в сутки в один прием.

- **Дети с массой тела 21 - 30 кг**

Рекомендуемая доза составляет 150 мг в сутки. Можно назначать по половине таблетки 150 мг 2 раза в сутки (утром и вечером) или одна таблетка 150 мг в сутки в один прием вечером.

- **Дети с массой тела 14 - 21 кг**

Рекомендуемая доза составляет 150 мг в сутки, половина таблетки 150 мг 2 раза в сутки (утром и вечером).

- **Пациенты пожилого возраста**

В настоящее время данных о фармакокинетике ламивудина у этой категории пациентов недостаточно, однако, следует проявлять особое внимание к этой категории больных из-за возрастного снижения выделительной функции почек и изменений показателей крови.

- **Пациенты с нарушением функции почек**

У пациентов с нарушением функции почек средней и тяжелой степени концентрация ламивудина в плазме повышена вследствие снижения клиренса ламивудина. Поэтому при клиренсе креатинина менее 50 мл/мин дозу препарата необходимо снизить, как показано в представленной ниже таблице. У детей с нарушениями функции почек рекомендуется такая же схема снижения дозы препарата в зависимости от значения клиренса креатинина, как у взрослых.

Подбор дозы ламивудина в зависимости от клиренса креатинина при почечной недостаточности у взрослых и подростков с массой тела более 30 кг:

Клиренс креатинина (мл/мин)	Стартовая доза (первая доза)	Поддерживающая доза (вторая доза препарата (через 24 часа после первой дозы) и последующие дозы)
30 — <50	150 мг	150 мг 1 раз в сутки
15 — <30	150 мг	Необходимо применять другую лекарственную форму – раствор для приема внутрь
5 — <15	150 мг	Необходимо применять другую лекарственную форму – раствор для приема внутрь
<5	Необходимо применять другую лекарственную форму – раствор для приема внутрь	

- **Пациенты с нарушением функции печени**

У пациентов с печеночной недостаточностью средней и тяжелой степени снижения дозы

Эпивира не требуется, если только нарушение функции печени не сопровождается почечной недостаточностью.

Побочное действие

Описанные ниже нежелательные реакции отмечались при лечении ВИЧ-инфекции ламивудином, как в качестве монотерапии, так и при его сочетанном применении с другими антиретровирусными препаратами. Однако, в отношении многих, нежелательных реакций неясно, вызваны ли они лекарственными препаратами или являются осложнениями собственно ВИЧ-инфекции.

Использована следующая классификация нежелательных реакций в зависимости от частоты встречаемости: очень часто ($> 1/10$), часто ($>1/100$, $<1/10$), иногда ($>1/1000$, $<1/100$), редко ($>1/10,000$, $<1/1000$), очень редко ($<1/10000$).

Со стороны органов кроветворения: нечасто – нейтропения, анемия, тромбоцитопения; очень редко - аплазия эритроидного ростка костного мозга.

Со стороны обмена веществ: часто - повышение концентрации молочной кислоты в сыворотке, редко - лактоацидоз; перераспределение/накопление подкожно-жировой клетчатки; частота развития зависит от множества факторов, в т.ч. от конкретной комбинации антиретровирусных препаратов.

Со стороны нервной системы: часто - головная боль, бессонница; очень редко - парестезии; описаны случаи развития периферической нейропатии, однако связь этого осложнения с терапией Эпивиром не доказана.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: часто - тошнота, рвота, боли в верхних отделах живота, диарея; редко – панкреатит, хотя связь этого осложнения с терапией ламивудином не доказана; повышение активности сывороточной амилазы.

Со стороны гепатобилиарной системы: нечасто - транзиторное повышение активности печеночных ферментов; редко - гепатит.

Со стороны кожи и ее производных: часто - сыпь, алопеция.

Со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани: часто - артралгия, мышечные нарушения; редко - рабдомиолиз.

Со стороны дыхательной системы и органов средостения: часто - кашель, назальные симптомы.

Прочие: часто - чувство усталости, недомогание, лихорадка.

Сообщалось о случаях остеонекроза у пациентов с такими факторами риска, как поздние стадии ВИЧ-инфекции или длительная комбинированная антиретровирусная терапия (частота встречаемости неизвестна).

Передозировка

Симптомы

Имеются немногочисленные данные о последствиях острой передозировки ламивудина у

человека. Летальных исходов не отмечалось, состояние всех больных нормализовалось. Каких-либо специфических признаков или симптомов передозировки ламивудина выявлено не было.

Лечение

Рекомендуется, контролировать состояние больного и проводить стандартную поддерживающую терапию. Поскольку ламивудин выводится из организма с помощью диализа, возможно применение непрерывного гемодиализа, однако специальных исследований не проводилось.

Взаимодействие с лекарственными средствами и прочие виды взаимодействий

Вероятность метаболического взаимодействия ламивудина с другими препаратами крайне низка, поскольку ламивудин весьма слабо метаболизируется, в незначительной степени связывается с белками плазмы и выводится преимущественно почками в неизменном виде.

Ламивудин выводится из организма преимущественно путем активной канальцевой секреции через систему транспорта органических катионов. Следует учитывать возможность взаимодействия ламивудина с препаратами, имеющими такой же механизм выведения, например с триметопримом. Другие препараты (например, ранитидин, циметидин) лишь частично выводятся с помощью указанного механизма и не взаимодействуют с ламивудином. Препараты, которые выводятся преимущественно путем активной почечной секреции через систему транспорта органических анионов или посредством клубочковой фильтраций, по-видимому, не вступают в клинически значимые взаимодействия с ламивудином.

Зидовудин. При одновременном применении ламивудина и зидовудина наблюдается умеренное (на 28 %) увеличение C_{max} зидовудина в плазме, при этом AUC существенно не изменяется. Зидовудин не влияет на фармакокинетику ламивудина.

Триметоприм/сульфаметоксазол. Одновременное применение триметоприма/сульфаметоксазола в дозе 160/800 мг (ко-тримоксазол) повышает концентрацию ламивудина в плазме крови приблизительно на 40 % (за счет взаимодействия с триметопримом). Однако, при отсутствии нарушения функции почек снижения дозы ламивудина не требуется. На фармакокинетику триметоприма и сульфаметоксазола ламивудин не влияет. Взаимодействие ламивудина с высокими дозами ко-тримоксазола, назначаемого для лечения пневмоцистной пневмонии и токсоплазмоза, не изучено.

Залцитабин. При одновременном назначении ламивудина и залцитабина ламивудин может ингибировать внутриклеточное фосфорилирование последнего. В связи с этим данная комбинация препаратов не рекомендуется.

Особые указания

Лечение Эпивиром должен проводить врач, имеющий опыт ведения больных с ВИЧ-инфекцией.

У детей до 3-х лет не рекомендуется применение таблетированных лекарственных форм, поэтому для лечения детей и тех больных, которым трудно проглатывать таблетки предназначена лекарственная форма раствор для приема внутрь.

Применение ламивудина в качестве монотерапии не рекомендуется.

Пациентов следует предупредить о том, что лечение антиретровирусными препаратами, в том числе ламивудином, не предотвращает риск передачи ВИЧ другим людям при половых контактах или переливании крови. Поэтому пациенты должны соблюдать соответствующие меры предосторожности.

У пациентов, получающих ламивудин или другие антиретровирусные препараты, могут развиваться оппортунистические инфекции или другие осложнения, поэтому они должны находиться под тщательным наблюдением врача, имеющего опыт лечения ВИЧ-инфекции.

Нарушение функции почек

У пациентов с нарушением функции почек средней и тяжелой степени концентрация ламивудина в плазме повышена, вследствие снижения клиренса препарата, поэтому требуется коррекция дозы.

Панкреатит

Отмечено несколько случаев развития панкреатита у пациентов, получавших ламивудин. Однако остается неясным, вызвано ли это осложнение ламивудином или самой ВИЧ-инфекцией. При появлении боли в животе, тошноты, рвоты или характерных изменений биохимических показателей у пациента, получающего ламивудин, следует исключить панкреатит. Следует приостановить прием препарата до того момента, пока диагноз панкреатита не будет исключен.

Лактоацидоз/выраженная гепатомегалия с жировой дистрофией печени

У ВИЧ-инфицированных пациентов (преимущественно у женщин), принимавших антиретровирусные препараты из группы аналогов нуклеозидов в качестве монотерапии или в комбинации с ламивудином, описаны случаи лактоацидоза, который обычно сопровождался выраженной гепатомегалией и жировой дистрофией печени, в том числе, с летальным исходом.

К симптомам, которые могут указывать на развитие лактоацидоза, относятся: общая слабость, потеря аппетита, внезапная необъяснимая потеря веса, нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта и дыхательной системы (одышка).

Лечение ламивудином всегда требует соблюдения осторожности, и особенно, при наличии у пациента факторов риска развития заболевания печени. В случае появления клинических или лабораторных признаков лактоацидоза или нарушения функции печени (включая гепатомегалию и жировую дистрофию печени даже в отсутствии выраженного повышения уровня печеночных трансаминаз) прием ламивудина следует прекратить.

Перераспределение подкожно-жировой клетчатки

У некоторых пациентов комбинированная антиретровирусная терапия может сопровождаться

перераспределением/накоплением подкожно-жировой клетчатки, в т.ч. уменьшением количества периферической жировой клетчатки и увеличением висцерального жира, похуданием конечностей и лица, увеличением молочных желез и отложением жира по задней поверхности шеи и спины («горб буйвола»), а также повышением концентрации липидов в сыворотке и уровня глюкозы в крови.

Хотя один или несколько из перечисленных выше нежелательных реакций, связанных с общим синдромом, который часто называют липодистрофией, могут вызывать все препараты из классов ингибиторов протеазы и нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы, накопленные данные свидетельствуют о существовании различий между отдельными представителями указанных классов препаратов в способности вызывать эти нежелательные реакции.

Следует отметить также, что синдром липодистрофии имеет многофакторную этиологию; например, стадия ВИЧ-инфекции, пожилой возраст и продолжительность антиретровирусной терапии играют важную, возможно синергичную роль, в развитии данного осложнения.

Отдаленные последствия указанных нежелательных реакций в настоящее время не установлены.

Клиническое обследование пациентов должно включать оценку физических признаков перераспределения жировой ткани. Следует также измерять концентрации липидов в сыворотке и уровень глюкозы в крови. Нарушения липидного обмена необходимо корректировать, руководствуясь их клиническими проявлениями.

Синдром восстановления иммунитета

У ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом во время начала антиретровирусной терапии (АРТ) возможно обострение воспалительного процесса, обусловленного бессимптомной или вялотекущей оппортунистической инфекцией, что может стать причиной серьезного ухудшения состояния или усугубления симптоматики. Как правило, подобные реакции наблюдались в первые недели или месяцы после начала АРТ. Наиболее значимые примеры - цитомегаловирусный ретинит, генерализованная и/или очаговая микобактериальная инфекция и пневмоцистная пневмония. Любые симптомы воспаления необходимо немедленно выявлять и без промедления начинать лечение.

Смешанная инфекция, вызванная ВИЧ и вирусом гепатита В

У некоторых пациентов с хроническим гепатитом В после отмены ламивудина возможно появление клинических или лабораторных признаков рецидива гепатита, что может иметь тяжелые последствия при декомпенсации функции печени. После окончания терапии ламивудином у пациентов с сочетанной инфекцией, вызванной ВИЧ и вирусом гепатита В, необходимо следить за биохимическими показателями функции печени и маркерами репликации вируса гепатита В.

Профилактика после вероятного заражения ВИЧ:

Согласно международным рекомендациям (Центр по контролю заболеваемости - Июнь 1998),

при вероятном заражении через кровь ВИЧ-инфицированного человека (например, через инъекционную иглу), необходимо срочно (в течение 1-2 часов от момента заражения) назначить комбинированную терапию зидовудином и ламивудином. В случае высокого риска заражения в схему антиретровирусной терапии должен быть включен препарат из группы ингибиторов протеазы. Профилактическое лечение рекомендуется проводить в течение 4 недель. Данных об эффективности профилактического лечения после случайного заражения ВИЧ накоплено недостаточно; контролируемых исследований не проводилось.

Несмотря на быстрое начало лечения антиретровирусными препаратами, нельзя исключить возможность сероконверсии.

Применение при беременности и лактации

Беременность

Данных о безопасности ламивудина во время беременности в настоящее время недостаточно. Исследования показали, что ламивудин проникает через плаценту. Ламивудин следует применять при беременности только в том случае, если ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода. Хотя результаты экспериментов на животных не всегда можно экстраполировать на человека, данные исследований на кроликах свидетельствуют о возможном риске спонтанного аборта на ранних сроках беременности. У новорожденных и детей в возрасте до 1 года, матери которых во время беременности и родов принимали препараты из группы нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы, описаны случаи незначительного транзиторного повышения концентрации молочной кислоты в сыворотке, очевидно обусловленного митохондриальной дисфункцией. Клиническое значение временного повышения концентраций молочной кислоты в сыворотке не установлено. Кроме того, сообщалось об очень редких случаях задержки развития, судорожного синдрома и других неврологических нарушений. Однако связь этих осложнений с приемом нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы во время беременности и его влияние на постнатальное развитие не доказана. Поэтому ВИЧ-инфицированным женщинам во время беременности, тем не менее, рекомендуется принимать антиретровирусные препараты для профилактики вертикальной передачи ВИЧ.

Лактация

По мнению экспертов всем ВИЧ-инфицированным женщинам следует по возможности отказаться от кормления грудью во избежание передачи вируса ребенку через грудное молоко. После приема внутрь ламивудин выделяется с грудным молоком; при этом концентрация его в грудном молоке практически не отличается от его концентрации в сыворотке (1-8 мкг/мл). Поскольку ВИЧ и ламивудин проникают в грудное молоко, женщинам, принимающим ламивудин, не рекомендуется кормить ребенка грудью.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Специальных исследований влияния ламивудина на способность управлять автомобилем/механизмами не проводилось. Однако, исходя из фармакологических свойств ламивудина такое влияние маловероятно. Тем не менее, при оценке способности пациента управлять автомобилем/механизмами следует принимать во внимание его общее состояние, а также характер нежелательных реакций ламивудина.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые плёночной оболочкой 150 мг.

По 60 таблеток во флакон из полиэтилена высокой плотности, укупоренный крышкой с устройством, защищающим от вскрытия флакона детьми и контролем первого вскрытия. Флакон вместе с инструкцией по применению помещают в картонную коробку.

Условия хранения

При температуре не выше 30°C.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности.

5 лет.

Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Производитель

Глаксо Оперэйшенс Великобритания Лтд., Великобритания / Glaxo Operations UK Ltd.,
United Kingdom.

Адрес производителя:

Глаксо Оперэйшенс Великобритания Лтд., Великобритания, SG12 0DJ, Хертфордшир, Вэа,
Прайори Стрит / Glaxo Operations (UK) Ltd., Priory Street, Ware, Hertfordshire SG12 0DJ,
United Kingdom.

Дополнительную информацию о препарате можно получить по адресу:

121614, г. Москва, ул. Крылатская, д.17, Бизнес-центр «Крылатские Холмы», корп.3, 5 эт.

Тел: (495)777-89-00

Факс:(495)777-89-04