ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению препарата ВИРАСЕПТ (VIRACEPT®)
(информация для специалистов)

Регистрационный номер:

Торговое название препарата
ВИРАСЕПТ (VIRACEPT®)

Международное непатентованное название:
нелфинавир (Nelfinavir)

Лекарственная форма
Таблетки, покрытые оболочкой
Порошок для приёма внутрь

Состав и формы выпуска

Одна таблетка, покрытая оболочкой, содержит:
нелфинавир 250 мг
(в виде нелфинавира мезилата 292.25 мг)
Вспомогательные вещества: кальция силикат, кросповидон, магния стеарат, индигокармин Е132, гипромеллоза
Оболочка: Опадрай Ys-2-19114-А (гипромеллоза, триацетин)

Описание. Таблетки капсуловидной формы, покрытые пленочной оболочкой, голубого (синего) цвета, мраморные; на одной стороне таблетки маркировка «viracept», на другой стороне – «250 mg».

Один грамм порошка для приема внутрь содержит:
нелфинавир 50 мг
(в виде нелфинавира мезилата 58.5 мг)
Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, мальтодекстрин, калия фосфат двузамещенный, кросповидон, гидроксипропилметилцеллюлоза (гипромеллоза) 6mPas, аспартам, сахарозы пальмитат, натуральный и искусственный ароматизатор.

Описание. Порошок от почти белого до светло-коричневого цвета.

Фармакотерапевтическая группа
Противовирусное средство [J05AE04]

Фармакологические свойства

Противовирусный препарат, ингибитор протеазы ВИЧ-1

Протеаза вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) - фермент, необходимый для протеолитического расщепления полипротеиновых предшественников вируса на отдельные белки, входящие в состав ВИЧ, способного к инфицированию. Расщепление этих вирусных полипротеинов крайне важно для созревания вируса. Нелфинавир связывается с активным участком протеазы ВИЧ и препятствует расщеплению полипротеинов, что приводит к образованию незрелых вирусных частиц, неспособных к инфицированию других клеток.

Противовирусная активность in vitro

Противовирусная активность нелфинавира in vitro была продемонстрирована в условиях острой и хронической ВИЧ-инфекции в лимфобластах, лимфоцитах периферической крови, моноцитах и макрофагах. Нелфинавир активен в отношении широкого спектра лабораторных штаммов и клинических изолятов ВИЧ-1 и ВИЧ-2, штамма ROD. 95% эффективная концентрация (EC_{95}) нелфинавира колеблется от 7 до 111 нМ (в среднем, 58 нМ). Нелфинавир оказывает аддитивный и синергический эффект в отношении ВИЧ как компонент двойных и тройных комбинированных режимов терапии, в которые входят ингибиторы обратной транскриптазы зидовудин (ZDV), ламивудин (3TC), диданозин (ddI), зальцитабин (ddC) и ставудин (d4T), без усиления цитотоксичности последних.

Эффективность

Терапия нелфинавиром в комбинации с другими противоретровирусными препаратами продолжительностью не менее 1 года продемонстрировала стойкое снижение уровня РНК ВИЧ-1 в плазме и увеличение числа CD4 клеток как у ранее не леченных, так и у ранее леченных ВИЧ-1-инфицированных пациентов.

Терапия нелфинавиром в комбинации с зидовудином и у ВИЧ-1-сероположительных пациентов, ранее не получавших противоретровирусные препараты со средним исходном числом CD4 клеток 288 в 1 мкл, и средней исходной концентрации РНК ВИЧ в плазме – 5.21 log10 копий/мл (160394 копий/мл) приводила к снижению уровня РНК ВИЧ в плазме (по методу ПЦР) до 2.33 log10, росту среднего числа CD4 клеток, увеличению процента больных (75%) со стойким снижением концентрации РНК ВИЧ в плазме ниже предела определения (< 400 копий/мл).

Не выявлено различий в фармакодинамических эффектах в зависимости от суточной дозы препарата. Среднее число CD4 клеток, процент больных с концентрацией РНК ВИЧ в плазме < 400 копий/мл практически не отличались у пациентов получавших Вирасепт в дозе 1250 мг 2 раза в сутки и 750 мг 3 раза в сутки.

Возможность формирования резистентности и перекрестной резистентности

In vitro были получены изоляты ВИЧ со сниженной чувствительностью к нелфинавиру. Генотипирование варианта вируса, чувствительность которого была снижена в 9 раз, показало уникальное замещение аспартовой кислоты (D) на аспарагин (N) в протеазе ВИЧ у аминокислотного остатка 30 (D30N). В соответствии с результатами in vitro, доминирующим изменением генов протеазы ВИЧ в клинических изолятах вируса было замещение D30N, которое у ряда больных сохранялось до 44-й недели терапии. Мутации, описанные для других ингибиторов протеазы, либо не наблюдались никогда (G48V, V82F/T, I84V), либо наблюдались очень редко (L90M).

Анализ аминокислотной последовательности генов протеазы, полученных от больных, взятых методом случайной выборки и в течение периода до 16 недель получавших либо монотерапию нелфинавиром, либо нелфинавир в комбинации с зидовудином и ламивудином, показал достоверное по сравнению с монотерапией уменьшение генотипической резистентности к нелфинавиру в том случае, если он назначался в комбинации с зидовудином и ламивудином (56% и 12%, соответственно).

Перекрестная резистентность между нелфинавиром и ингибиторами обратной транскриптазы маловероятна, поскольку эти препараты действуют на разные ферменты-мишени. Изоляты ВИЧ с высокой степенью устойчивости к зидовудину, ламивудину, невирапину и пиридиону остаются полностью чувствительными к нелфинавиру. In vitro чувствительность шести клинических изолятов вируса, содержащих замещение в положении D30N, к саквинавиру, ритонавиру, индинавиру и ампренавиру не изменялась. У больных, получавших нелфинавир около 1 года и после этого переведенных на другие ингибиторы протеазы, отмечался стойкий ответ на новый вид терапии.

Фармакокинетика

Не выявлено различий фармакокинетики нелфинавира у здоровых добровольцев и ВИЧ-инфицированных больных.

Всасывание

После однократного или многократного перорального приема 500-750 нелфинавира во время еды максимальные концентрации препарата в плазме достигались, как правило, через 2-4 часа. После многократного приема 750 мг каждые 8 часов в течение 28 дней (достижение равновесной концентрации - Css) максимальные концентрации в плазме составляли 3-4 мкг/мл, а минимальные (в конце междозового интервала) - 1-3 мкг/мл. После однократного приема разных доз концентрации нелфинавира в плазме возрастали быстрее, чем соответствующие дозы. Абсорбция - 78%.

Фармакокинетические показатели нелфинавира при приеме 2 и 3 раза в сутки одинаковы. При использовании обоих режимов дозирования минимальные концентрации препарата не менее, чем в 20 раз превышают средние IC95 на протяжении всего интервала дозирования. Клиническая значимость переноса показателей активности препарата, полученных in vitro, на клинические исходы терапии, не установлена.

Влияние пищи на всасывание после приема внутрь

При приеме препарата во время еды его максимальные концентрации в плазме и площадь под кривой "концентрация - время" (AUC) в 2-3 раза выше, чем после приема натощак и не зависят от содержания жира в пище.

Распределение

Объем распределения 2-7 л/кг, превышает общий объем воды в организме, что свидетельствует о том что препарат хорошо проникает в ткани организма. После однократного применения, его концентрация в головном мозге ниже, чем в других тканях, однако превышает 95% эффективную противовирусную концентрацию (EC_{95}) in vitro. В сыворотке нелфинавир в большой степени (>98%) связывается с белками.

Метаболизм

Метаболизируется в печени под влиянием изоферментов цитохрома Р450, в том числе CYP3A, CYP2C19/C9 и CYP2D6, путем окисления с образованием основного активного и нескольких других метаболитов. Плазменные концентрации активного метаболита составляют около 25% от суммарной плазменной концентрации нелфинавира и его производных. После однократного перорального приема 750 мг ^{14}C-нелфинавира неизмененный нелфинавир составлял 82-86% радиоактивности в плазме. Основной оксиметаболит in vitro обладает такой же противовирусной активностью, как и исходный препарат.

Выведение

Клиренс после однократного и повторного приема внутрь составляет, соответственно, 24-33 л/час и 26-61 л/час. Период полувыведения терминальной фазы в плазме, как правило, равнялся 3.5-5 часам. 87% Выводится с каловыми массами в неизмененном виде, почками – 1-2 % в неизмененном виде.

Фармакокинетика в особых клинических группах

У детей в возрасте от 2 до 13 лет клиренс нелфинавира после приема внутрь примерно в 2-3 раза выше, чем у взрослых. Назначение нелфинавира в виде порошка для приема внутрь или таблеток в дозах около 25-30 мг/кг 3 раза в сутки во время еды позволяет достичь равновесных концентраций в плазме, аналогичных таковым у взрослых больных, получающих по 750 мг три раза в сутки.

При поражении печени (классы А – С по Чайлд-Туркотту) AUC нелфинавира возрастает на 49-69%. Конкретные рекомендации по дозированию нелфинавира не представлены.

Показания

Комбинированная терапия ВИЧ-1-инфицированных взрослых и детей старше 2 лет, вместе с другими противоретровирусными препаратами.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к Вирасепту или любому наполнителю, входящему в состав препарата.

Одновременный прием препаратов с узким «терапевтическим индексом », являющихся субстратами системы цитохрома Р450 (CYP) 3A (CYP3A4) (например, терфенадином, астемизолом, цизапридом, пимозидом, амиодароном, хинидином, триазоламом, мидазоламом и производными спорыньи); индуктором CYP3A рифампцином.

С осторожностью - гемофилия, печеночная недостаточность, детский возраст до 2 лет, беременность, период лактации.

Способ применения и дозы

Таблетки и порошок нелфинавира следует принимать во время еды.

Взрослые и дети старше 13 лет: по 750 мг (три таблетки по 250 мг) три раза в сутки или по 1250 мг (5 таблеток по 250 мг) 2 раза в сутки, внутрь.

Дети от 2 до 13 лет: по 25-30 мг/кг массы тела три раза в сутки. Детям, которые не могут глотать таблетки, нелфинавир можно назначать в виде порошка для приема

внутрь. Рекомендованное для детей число таблеток или количество порошка нелфинавира для приема три раза в сутки таково:

Масса тела, кг	Число таблеток	Число мерных ложек* на 1 г порошка	Число чайных ложек без верха
7.5 - < 8.5	-	4	1
8.5 - < 10.5	-	5	1 ¼
10.5 - < 12	-	6	1 ½
12 - < 14	-	7	1 ¾
14 - < 16	-	8	2
16 - < 18	-	9	2 ¼
18 < 23	2	10	2 ½
≥ 23	3	15	3 ¾

Порошок можно смешивать с водой, молоком, смесями для искусственного вскармливания, в том числе соевыми, соевым молоком, пудингом и т.д. Порошок нелфинавира, смешанный с этими продуктами, рекомендуется использовать не позже, чем через 6 часов. Не рекомендуется смешивать порошок нелфинавира с кислыми средами (апельсиновый или яблочный сок, яблочный соус), поскольку в результате он приобретает горький вкус. Добавлять воду во флаконы с порошком нелфинавира нельзя.

Нарушение функции печени и почек

В настоящее время данных по этим категориям больных нет, поэтому специальных рекомендаций по дозированию дать не представляется возможным.

Побочные действия

Безопасность нелфинавира оценивалась у больных, получавших препарат в виде монотерапии или в сочетании с нуклеозидными аналогами. Большинство из наблюдавшихся нежелательных явлений были выражены слабо. Самым частым побочным действием при использовании нелфинавира в рекомендованных дозах была диарея.

С частотой ≥ 2% отмечались следующие нежелательные явления (возможно или вероятно связанные с приемом нелфинавира или при невозможности оценки причинной связи с препаратом):

Кожа и придатки: сыпь.

Желудочно-кишечные нарушения: метеоризм, тошнота.

Лабораторные изменения: уменьшение числа нейтрофилов, повышение активности креатинкиназы, и АЛТ/АСТ.

Редко отмечались следующие побочные реакции: реакции гиперчувствительности, включая бронхоспазм, умеренно или сильно выраженную сыпь, лихорадку и отеки; рвота, панкреатит, повышение активности амилазы, гепатит.

У некоторых больных комбинированная противоретровирусная терапия с применением ингибиторов протеазы может сопровождаться перераспределением жира, в том числе уменьшением количества периферической жировой клетчатки и увеличением депо висцерального жира, гипертрофией молочных желез и отложением жира по задней поверхности шеи («горбик»). Применение ингибиторов протеазы может сопровождаться также нарушениями обмена веществ в виде гипертриглицеридемии,

гиперхолестеринемии, инсулинорезистентности и гипергликемии, а также усилением спонтанных кровотечений у больных гемофилией.

Передозировка

Данные об острой передозировке нелфинавира у человека ограничены. Специфического антидота при передозировке нелфинавира нет. По показаниям, невсосавшийся препарат удаляют, вызывая рвоту или промывают желудок. Целесообразно также назначение активированного угля. Поскольку нелфинавир в высокой степени связывается с белками, диализ не эффективен.

Особые указания

Нелфинавир метаболизируется и выводится, в основном, печенью. Необходимо соблюдать осторожность при его назначении больным с нарушением функции печени. С мочой выводится лишь 1-2% дозы нелфинавира, следовательно, нарушение функции почек вряд ли повлияет на концентрации нелфинавира в плазме.

Безопасность и эффективность нелфинавира у детей младше 2 лет не установлены. Нелфинавир следует назначать детям младше 2 лет только в том случае, если вероятные преимущества терапии явно превышают возможный риск.

Имеются сообщения об увеличении частоты кровотечений, в том числе спонтанных подкожных гематом и гемартрозов у больных гемофилией, получающих ингибиторы протеазы. Некоторым больным приходилось назначать фактор VIII. Более, чем в половине описанных случаев лечение ингибитором протеазы продолжали или вначале прерывали, а затем возобновляли. Предполагается наличие причинной связи между применением ингибиторами протеазы и данным типом побочных реакций, хотя ее механизм неясен. Следовательно, больных гемофилией необходимо предупреждать о возможном повышении риска кровотечений.

У больных, получающих ингибиторы протеазы, описаны случаи впервые выявленного сахарного диабета, гипергликемии и ухудшения компенсации уже имеющегося сахарного диабета. У некоторых пациентов гипергликемия была очень высокой, в ряде случаев ей сопутствовал кетоацидоз. У многих из этих больных имели место сопутствующие состояния и заболевания, требовавшие применения препаратов, которые также могли способствовать развитию сахарного диабета или гипергликемии. Причинная связь между применением ингибиторов протеазы и развитием гипергликемии и диабета не установлена.

Комбинированной противоретровирусной терапии, включая схемы, содержащие ингибитор протеазы, у некоторых больных сопутствует перераспределение жировой клетчатки. Применение ингибиторов протеазы сопряжено также с развитием таких метаболических нарушений, как гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия, инсулинорезистентность и гипергликемия. При физикальном осмотре больных следует обращать внимание на признаки перераспределения жировой клетчатки (см. «Побочные действия»). Необходимо помнить об определении липидов сыворотки и глюкозы крови. Механизм развития этих нежелательных явлений и их отдаленные последствия, в том числе повышение риска сердечно-сосудистых заболеваний, пока неясны.

Необходимо соблюдать осторожность при назначении нелфинавира одновременно с индукторами, ингибиторами или субстратами изофермента CYP3A4 системы цитохрома; при этом может потребоваться коррекция дозы препаратов.

Нелфинавир нельзя назначать вместе с рифампицином. Рифампицин снижает AUC нелфинавира на 82% (см. «Взаимодействия»).

Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины) могут взаимодействовать с ингибиторами протеазы и увеличивать риск миопатии, в том числе, рабдомиолиза. Одновременное использование ингибиторов протеазы и ловастатина или симвастатина не рекомендуется. Другие ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы также могут взаимодействовать с ингибиторами протеазы и должны применяться с осторожностью (см. «Взаимодействия»).

Особую осторожность необходимо соблюдать при назначении силденафила больным, получающим ингибиторы протеазы, в том числе, нелфинавир. Одновременное применение ингибитора протеазы и силденафила может значительно увеличить концентрации последнего и привести к усилению его побочных действий, в том числе, артериальной гипотонии, нарушений зрения и приапизма (см. «Взаимодействия»).

Беременность и лактация

В исследованиях репродуктивной токсичности на крысах, в которых животные получали дозы, обеспечивавшие такую же системную экспозицию к препарату, как используемые в клинике, никаких нежелательных явлений, связанных с препаратом, не наблюдалось. Клинический опыт применения у беременных женщин отсутствует. До появления дополнительных данных нелфинавир следует назначать при беременности только в исключительных случаях.

Данные по экскреции нелфинавира с женским молоком отсутствуют. Исследования на лактирующих крысах показали, что нелфинавир попадает в грудное молоко. Женщинам рекомендуется прекратить кормление грудью, если они получают нелфинавир.

Взаимодействия с другими лекарственными средствами

Нелфинавир метаболизируется частично системой CYP3A. Необходимо соблюдать осторожность при одновременном назначении индукторов CYP3A или потенциально токсичных препаратов, которые сами метаболизируются с помощью CYP3A. По данным, полученным in vitro, в терапевтических концентрациях нелфинавир вряд ли подавляет активность других изоферментов цитохрома P450.

Другие противоретровирусные препараты

Нуклеозидные аналоги - ингибиторы обратной транскриптазы. Клинически значимых взаимодействий между нелфинавиром и нуклеозидными аналогами (особенно зидовудином + ламивудином, ставудином и ставудином + диданозином) не наблюдалось. Поскольку диданозин в виде таблеток с буфером рекомендуется принимать на пустой желудок, нелфинавир следует принимать во время еды через 1 час после диданозина или более, чем за 2 часа до приема диданозина.

Не-нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы. Безопасность и эффективность нижеперечисленных комбинаций препаратов не установлены.

Ифавиренц. Комбинация с ифавиренцем увеличивает AUC нелфинавира на 20%, при этом AUC ифавиренца не изменяется. Коррекция дозы при их одновременном приеме не требуется.

Делавирдин. Одновременное назначение приводило к увеличению AUC нелфинавира на 107% и уменьшению AUC делавирдина на 31%.

Невирапин. Клинически значимого взаимодействия между нелфинавиром и невирапином при их одновременном приеме не отмечается, коррекция дозы не требуется.

Другие ингибиторы протеазы. Безопасность и эффективность перечисленных ниже комбинаций препаратов не установлены. Результаты, представленные для ритонавира, индинавира и саквинавира, получены в исследованиях по взаимодействию при однократном приеме.

Ритонавир. Одновременный прием приводит к увеличению AUC нелфинавира на 152% и весьма незначительному изменению AUC ритонавира.

Индинавир. Одновременный прием приводил к увеличению AUC нелфинавира на 83%, AUC индинавира – на 51%.

Саквинавир в мягких желатиновых капсулах. Одновременный прием приводил к увеличению AUC нелфинавира на 18%, AUC саквинавира – в 4 раза.

Ампренавир. Одновременный прием приводил к небольшому увеличению AUC нелфинавира и ампренавира и повышению $C_{мин}$ ампренавира на 189%. Коррекции дозы этих препаратов не требуется.

Индукторы ферментов метаболизма

Рифампцин уменьшает AUC нелфинавира на 82%. Другие мощные индукторы CYP3A (например, фенобарбитал, карбамазепин, препараты, содержащие растение *Hypericum perforatum*) также могут уменьшить концентрации нелфинавира в плазме. Если больному, принимающему нелфинавир, необходимо лечение вышеназванными препаратами, врач должен искать им альтернативу. Одновременное назначение нелфинавира в дозе 750 мг 3 раза в сутки и рифабутина в дозе 300 мг 1 раз в сутки приводит к уменьшению AUC нелфинавира на 32% и к увеличению AUC рифабутина на 207%. Одновременное назначение нелфинавира в дозе 750 мг 3 раза в сутки и рифабутина в вполовину меньшей дозе - 150 мг 1 раз в сутки - приводит к уменьшению AUC нелфинавира на 32% и к увеличению AUC рифабутина на 83%. При одновременном приеме нелфинавира в дозе 750 мг 3 раза в сутки и рифабутина, дозу последнего нужно уменьшить до 150 мг 1 раз в сутки (см. «Особые указания»).

Одновременный прием нелфинавира в дозе 1250 мг 2 раза в сутки и фенитоина в дозе 300 мг 1 раз в сутки не изменял концентрации нелфинавира в плазме. Однако, AUC фенитоина и концентрации свободного фенитоина при этом снижались на 29% и 28%, соответственно. При одновременном приеме коррекции дозы нелфинавира не требуется, однако необходимо мониторировать концентрации фенитоина.

Ингибиторы ферментов метаболизма

Одновременное назначение нелфинавира и сильного ингибитора CYP3A, кетоконазола, сопровождалось увеличением AUC нелфинавира на 35%. Это изменение не считается клинически значимым, поэтому коррекция дозы при одновременном назначении этих препаратов не требуется. С учетом метаболических особенностей, ожидать клинически значимых лекарственных взаимодействий с другими специфическими ингибиторами CYP3A (флюконазолом, итраконазолом, кларитромицином, эритромицином) не приходится, однако исключить такую возможность нельзя (см. «Особые указания»).

Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы. При одновременном приеме нелфинавира в дозе 1250 мг 2 раза в сутки и симвастатина в дозе 20 мг 1 раз в сутки AUC симвастатина увеличивалась на 506%. При одновременном приеме нелфинавира в дозе 1250 мг 2 раза в сутки и аторвастатина в дозе 10 мг 1 раз в сутки AUC аторвастатина увеличивалась на 74%. Хотя прием вместе с ловастатином специально не изучался,

ожидается, что ловастатин может так же взаимодействовать с нелфинавиром, как и симвастатин. Во избежание возможных токсических явлений, нелфинавир не следует назначать одновременно с симвастатином или ловастатином. Одновременный прием аторвастатина следует начинать с осторожностью, с наименьшей дозы (см. «Особые указания»).

Метадон. Одновременный прием нелфинавира в дозе 1250 мг 2 раза в сутки и метадона в дозах 80 ± 21 мг один раз в сутки ВИЧ-инфицированными пациентами, участвовавшими в метадоновой программе, снижал AUC метадона на 47%, при этом ни у одного из пациентов в этом исследовании синдром отмены не развивался. Однако, из-за фармакокинетических изменений следует ожидать, что у некоторых пациентов, одновременно получающих эти препараты, могут появиться симптомы отмены, что потребует увеличения дозы метадона.

Другие возможные взаимодействия

Нелфинавир повышает концентрации терфенадина в плазме, следовательно, их не следует назначать одновременно во избежание тяжелых или угрожающих жизни аритмий. Поскольку вероятны аналогичные взаимодействия с астемизолом и цизапридом, нелфинавир не следует назначать одновременно и с этими препаратами. Хотя специальных исследований на эту тему не проводилось, средства с выраженным седативным действием, метаболизирующиеся CYP3A, например, триазолам или мидазолам, также не следует применять вместе с нелфинавиром, поскольку их седативный эффект может удлиняться.

Нелфинавир может увеличивать плазменные концентрации других веществ, являющихся субстратами для CYP3A (например, блокаторов кальциевых каналов, силденафила, иммунодепрессантов, включая такролимус и циклоспорин), следовательно, в таких случаях больных нужно тщательно наблюдать на предмет выявления признаков токсичности этих препаратов (см. «Особые указания»).

Азитромицин. Одновременный прием нелфинавира в дозе 1250 мг 2 раза в сутки и однократный прием 1200 мг азитромицина приводил к небольшому уменьшению AUC нелфинавира и увеличению AUC азитромицина на 113%. Коррекция дозы нелфинавира или азитромицина не рекомендуется. Однако, при одновременном приеме этих препаратов необходимо тщательно наблюдать больных на предмет известных побочных действий азитромицина, таких как увеличение активности печеночных ферментов и нарушения слуха.

Оральные контрацептивы. Одновременный прием нелфинавира по 750 мг три раза в сутки и комбинированного орального контрацептива, содержавшего 0.4 мг норэтиндрона и 35 мкг 17-α-этинилэстрадиола, на протяжении 7 дней сопровождалось снижением AUC этинилэстрадиола на 47%, а AUC норэтиндрона - на 18%. Следует рассмотреть вопрос о применении других мер контрацепции.

Формы выпуска и упаковка

По 270 или 300 таблеток во флакон из полиэтилена высокой плотности (HDPE) с завинчивающейся крышкой, обеспечивающей контроль вскрытия . Каждый флакон вместе с инструкцией по применению помещают в пачку картонную.

По 144 г препарата во флаконы из полиэтилена высокой плотности с завинчивающейся крышкой, обеспечивающей контроль вскрытия. Каждый флакон вместе с инструкцией по применению и мерной ложкой помещают в картонную пачку.

Срок годности

Таблетки, покрытые оболочкой 3 года
Порошок для приема внутрь 2 года
Препарат не следует использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия хранения
Хранить при температуре не выше 30°С.
Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска из аптек
По рецепту

Производитель:

Таблетки, покрытые оболочкой
"Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.", Швейцария
"Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.", произведено "Рош Фарма С.А.", Испания
Порошок для приёма внутрь
"Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.", Швейцария

Юридический адрес производителя:
Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд, Грензахерштрассе 124, 4070 Базель, Швейцария
F.Hoffmann-La Roche Ltd, Grenzacherstrasse 124, 4070 Basel, Switzerland

Рош Фарма С.А., Северо Очоа 13, 28914 Леганес (Мадрид), Испания
Roche Farma S.A., Severo Ochoa 13, 28914 Leganes (Madrid), Spain

Претензии потребителей направлять по адресу Представительства в Москве:
125445, ул. Смольная, д. 24Д
тел: 258 27 77, факс: 258 27 97

Директор ИДКЭ проф. В.В. Чельцов

Представитель фирмы Н.Н. Назарова