МИНЗДРАВ РОССИИ
№ П014761/01- 031016
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
по применению лекарственного препарата для медицинского применения

СИАЛИС® (CIALIS®)

Регистрационный номер:
Торговое название препарата: Сиалис®
Международное непатентованное название: Тадалафил.

Лекарственная форма
Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Состав
Одна таблетка содержит:
Ядро
Активное вещество: тадалафил 20 мг.
Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат 245,195 мг, гипролоза (гидроксипропилцеллюлоза) 8,05 мг, кроскармеллоза натрия 22,4 мг, микрокристаллическая целлюлоза 52,500 мг, магния стеарат 0,875 мг, натрия лаурилсульфат 0,980 мг.
Оболочка
Смесь красителя Опадри II желтый (пленочная оболочка таблетки, состоящая из лактозы моногидрата, гипромеллозы, титана диоксида, триацетина и красителя железа оксида желтого) 14,000 мг.

Описание
Желтые, миндалевидные таблетки с нанесенным на них с одной стороны обозначением «С 20».

Фармакотерапевтическая группа
Эректильной дисфункции средство лечения - ФДЭ-5 ингибитор.

Код АТХ: [G04BE08].

Фармакологические свойства
Фармакодинамика
Тадалафил является обратимым селективным ингибитором специфической фосфодиэстеразы 5 типа (ФДЭ-5) циклического гуанозин монофосфата (цГМФ). Когда сексуальное возбуждение вызывает местное высвобождение оксида азота, ингибирование ФДЭ5 тадалафилом ведет к повышению концентрации цГМФ в пещеристом теле полового члена. Следствием этого является расслабление гладких мышц артерий и приток крови к тканям полового члена, что и вызывает эрекцию. Тадалафил не оказывает эффекта в отсутствии сексуального возбуждения.
Исследования *in vitro* показали, что тадалафил является селективным ингибитором ФДЭ-5. ФДЭ-5 является ферментом, обнаруженным в гладких мышцах пещеристого тела, в гладких мышцах сосудов внутренних органов, в скелетных мышцах, тромбоцитах, почках, легких и мозжечке. Действие тадалафила на ФДЭ-5 является более активным, чем на другие фосфодиэстеразы. Тадалафил является в 10 000 раз более активным в отношении ФДЭ-5, чем

в отношении ФДЭ-1, ФДЭ-2, ФДЭ-4 и ФДЭ-7, которые локализуются в сердце, головном мозге, кровеносных сосудах, печени, лейкоцитах, скелетных мышцах и в других органах. Тадалафил в 10 000 раз активнее блокирует ФДЭ-5, чем ФДЭ-3 - фермент, который обнаруживается в сердце и кровеносных сосудах. Эта селективность в отношении ФДЭ-5 по сравнению с ФДЭ-3 имеет важное значение, поскольку ФДЭ-3 является ферментом, принимающим участие в сокращении сердечной мышцы. Кроме того, тадалафил примерно в 700 раз активнее в отношении ФДЭ-5, чем в отношении ФДЭ-6, обнаруженной в сетчатке и являющейся ответственной за фотопередачу. Тадалафил также проявляет действие в 9000 раз более активное в отношении ФДЭ-5 в сравнении с его влиянием на ФДЭ-8, 9 и 10 и в 14 раз более активное в отношении ФДЭ-5 по сравнению с ФДЭ-11. Распределение в тканях и физиологические эффекты ингибирования ФДЭ-8 – ФДЭ-11 до настоящего времени не выяснены.

Тадалафил улучшает эрекцию и возможность проведения успешного полового акта.

Тадалафил у здоровых добровольцев не вызывает достоверного изменения систолического и диастолического давления в сравнении с плацебо в положении лёжа (среднее максимальное снижение составляет 1,6/0,8 мм рт. ст., соответственно) и в положении стоя (среднее максимальное снижение составляет 0,2/4,6 мм рт. ст., соответственно). Тадалафил не вызывает достоверного изменения частоты сердечных сокращений.

Тадалафил не вызывает изменений распознавания цветов (голубой/зелёный), что объясняется низким сродством его к ФДЭ-6. Кроме того, не наблюдается влияния тадалафила на остроту зрения, электроретинограмму, внутриглазное давление и размер зрачка.

С целью оценки влияния ежедневного приема тадалафила на сперматогенез было проведено несколько исследований. Ни в одном из исследований не наблюдалось нежелательного влияния на морфологию сперматозоидов и их подвижность. В одном из исследований было выявлено снижение средней концентрации сперматозоидов по сравнению с плацебо. Снижение концентрации сперматозоидов было связано с более высокой частотой эякуляции. Кроме того, не наблюдалось нежелательного влияния на среднюю концентрацию половых гормонов, тестостерона, лютеинизирующего гормона и фолликулостимулирующего гормона при приеме тадалафила, по сравнению с плацебо.

Фармакокинетика

Всасывание

После приёма внутрь тадалафил быстро всасывается. Средняя максимальная концентрация (C_{max}) в плазме достигается в среднем через 2 часа после приёма внутрь.

Скорость и степень всасывания тадалафила не зависят от приема пищи, поэтому препарат Сиалис® можно принимать вне зависимости от приёма пищи. Время приёма (утром или вечером) не имело клинически значимого эффекта на скорость и степень всасывания.

Фармакокинетика тадалафила у здоровых добровольцев линейна в отношении времени и дозы. В диапазоне доз от 2,5 до 20 мг площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) увеличивается пропорционально дозе. Равновесные концентрации в плазме достигаются в течение 5 дней при приёме препарата один раз в сутки.

Фармакокинетика тадалафила у пациентов с нарушением функции эрекции аналогична фармакокинетике препарата у пациентов без нарушения эрекции.

Распределение

Средний объём распределения составляет около 63 л, что указывает на то, что тадалафил распределяется в тканях организма. В терапевтических концентрациях 94% тадалафила в плазме связывается с белками. Связывание с белками не изменяется при нарушенной функции почек.

У здоровых добровольцев менее 0,0005 % введённой дозы обнаружено в сперме.

Метаболизм

Тадалафил в основном метаболизируется с участием изофермента CYP3A4 цитохрома P450. Основным циркулирующим метаболитом является метилкатехолглюкуронид. Этот метаболит, по крайней мере, в 13 000 раз менее активен в отношении ФДЭ-5, чем тадалафил. Следовательно, концентрация этого метаболита не является клинически значимой.

Выведение

У здоровых добровольцев средний клиренс тадалафила при приёме внутрь составляет 2,5 л/час, а средний период полувыведения - 17,5 часов. Тадалафил выводится преимущественно в виде неактивных метаболитов, в основном, через кишечник (около 61 % дозы) и, в меньшей степени, почками (около 36 % дозы).

Особые группы пациентов

Возраст старше 65 лет

Здоровые добровольцы в возрасте 65 лет и старше имели более низкий клиренс тадалафила при приёме внутрь, что выражалось в увеличении площади под кривой «концентрация-время» на 25 % по сравнению со здоровыми добровольцами в возрасте от 19 до 45 лет. Это различие не является клинически значимым и не требует подбора дозы.

Почечная недостаточность

У пациентов с почечной недостаточностью легкой степени тяжести (клиренс креатинина от 51 до 80 мл/мин) и средней степени тяжести (клиренс креатинина от 31 до 50 мл/мин), а так же у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, находящихся на гемодиализе, экспозиция тадалафила (AUC) приблизительно удваивалась. У пациентов, находящихся на гемодиализе, C_{max} была на 41% выше по сравнению со здоровыми добровольцами. Выведение тадалафила с помощью гемодиализа является незначительным.

Печёночная недостаточность

Фармакокинетика тадалафила у пациентов с легкой и умеренной печёночной недостаточностью (класс А и В по классификации Чайлд-Пью) сравнима с таковой у здоровых добровольцев. В отношении пациентов с тяжёлой печёночной недостаточностью (класс С по классификации Чайлд-Пью) данных недостаточно. При назначении препарата Сиалис® пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью необходимо предварительно провести оценку риска и пользы применения препарата.

Пациенты с сахарным диабетом

У пациентов с сахарным диабетом на фоне применения тадалафила площадь под кривой «концентрация-время» была меньше, примерно на 19 %, по сравнению со здоровыми добровольцами. Это различие не требует подбора дозы.

Показания к применению

Эректильная дисфункция.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к тадалафилу или к любому веществу, входящему в состав препарата;
- В случае приема препаратов, содержащих любые органические нитраты;
- Применение у лиц до 18 лет;
- Наличие противопоказаний к сексуальной активности у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы: инфаркт миокарда в течение последних 90 дней, нестабильная стенокардия или возникновение приступа стенокардии во время полового акта, хроническая сердечная недостаточность II класса и выше по классификации NYHA в течение последних 6 месяцев, неконтролируемые аритмии,

артериальная гипотензия (АД менее 90/50 мм рт.ст.), неконтролируемая артериальная гипертензия, ишемический инсульт в течение последних 6 месяцев;

- Потеря зрения вследствие неартериальной передней ишемической оптической нейропатии (вне зависимости от связи с предшествующим приёмом ингибиторов ФДЭ-5);
- Одновременное применение с доксазозином, с другими ингибиторами ФДЭ-5, с другими вариантами терапии эректильной дисфункции, со стимуляторами гуанилатциклазы, таким как риоцигуат;
- Применение у пациентов с хронической почечной недостаточностью (клиренс креатинина менее 30 мл/мин);
- Дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.

С осторожностью

Поскольку нет достаточных данных в отношении пациентов с тяжёлой печёночной недостаточностью (класс С по классификации Чайлд-Пью), необходимо проявлять осторожность при назначении препарата Сиалис® этой группе пациентов.

Необходимо проявлять осторожность при назначении препарата Сиалис® пациентам, принимающим альфа$_1$-адреноблокаторы, поскольку одновременное применение этих препаратов может привести к симптоматической артериальной гипотензии. В двух исследованиях клинической фармакологии у 18 здоровых добровольцев, принимавших тадалафил, не наблюдалось симптоматической артериальной гипотензии при одновременном применении с тамсулозином, селективным альфа$_{1A}$-адреноблокатором (см. «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Диагностика эректильной дисфункции должна включать в себя выявление потенциальной основной причины, соответствующее медицинское обследование и определение тактики лечения.

Сиалис® следует применять с осторожностью у пациентов с предрасположенностью к приапизму (при серповидно-клеточной анемии, множественной миеломе или лейкемии) или у пациентов с анатомической деформацией полового члена (угловое искривление, кавернозный фиброз или болезнь Пейрони). Также следует соблюдать осторожность при одновременном приёме с ингибиторами изофермента CYP3A4 (ритонавир, саквинавир, кетоконазол, итраконазол, кларитромицин, эритромицин, грейпфрутовый сок), гипотензивными средствами, ингибиторами 5-альфа-редуктазы.

Применение во время беременности и лактации

Препарат Сиалис® не предназначен для применения у женщин.

Способ применения и дозы

Для приёма внутрь.

Рекомендованная максимальная доза препарата Сиалис® составляет 20 мг. Сиалис® принимают перед предполагаемой сексуальной активностью независимо от приёма пищи. Препарат следует принимать как минимум за 16 минут до предполагаемой сексуальной активности.

Пациенты могут осуществлять попытку полового акта в любое время в течение 36 часов после приёма препарата для того, чтобы установить оптимальное время ответа на приём препарата.

Максимальная рекомендованная частота приёма - один раз в сутки.

Побочное действие

Наиболее частыми нежелательными явлениями у пациентов с эректильной дисфункцией являются головная боль и диспепсия, а также боль в спине, миалгия.

Ниже приведены побочные эффекты, которые были зарегистрированы во время клинических исследований и при пострегистрационном применении препарата. Зарегистрированные побочные эффекты обычно были слабо или умеренно выражены и носили преходящий характер.

В соответствии с классификацией ВОЗ все реакции распределены по системам органов и частоте развития: очень часто (≥1/10); часто (≥1/100, <1/10); нечасто (≥1/1000, <1/100); редко (≥1/10000, <1/1000); очень редко (<1/10000); частота неизвестна (невозможно определить на основании доступных данных).

Нарушения со стороны иммунной системы

Нечасто: реакции гиперчувствительности.

Редко: ангионевротический отек[2].

Нарушения со стороны нервной системы

Часто: головная боль.

Нечасто: головокружение.

Редко: инсульт[1] (в том числе ОНМК по геморрагическому типу), обморок, транзиторные ишемические атаки[1], мигрень[2], эпилептические припадки[2], транзиторная амнезия.

Нарушения со стороны органов зрения

Нечасто: нечёткость зрительного восприятия, болевые ощущения в глазном яблоке.

Редко: нарушение полей зрения, припухлость век, конъюнктивальная гиперемия, неартериальная передняя ишемическая оптическая нейропатия[2], окклюзия сосудов сетчатки[2].

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения

Нечасто: звон в ушах.

Редко: внезапная потеря слуха.

Нарушения со стороны сердца[1]

Нечасто: тахикардия, ощущение сердцебиения.

Редко: инфаркт миокарда, желудочковые нарушения ритма[2], нестабильная стенокардия[2].

Нарушения со стороны сосудов

Часто: «приливы» крови к лицу.

Нечасто: снижение артериального давления[3], повышение артериального давления.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Часто: заложенность носа

Нечасто: одышка, носовое кровотечение.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Часто: диспепсия.

Нечасто: боль в животе, гастроэзофагеальный рефлюкс, диарея у пациентов старше 65 лет, рвота, тошнота.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Нечасто: сыпь.

Редко: крапивница, синдром Стивенса-Джонсона[2], эксфолиативный дерматит[2], гипергидроз (повышенная потливость).

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани

Часто: боль в спине, миалгия, боль в конечностях.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Нечасто: гематурия.

Нарушения со стороны половых органов и молочной железы
Нечасто: длительная эрекция. *Редко:* приапизм[2], гематоспермия, кровотечение из полового члена.

Общие расстройства
Нечасто: боль в груди[1], периферический отёк, усталость.
Редко: отёк лица[2], внезапная сердечная смерть[1,2].

[1] Наблюдались у пациентов, ранее имеющих сердечно-сосудистые факторы риска. Однако невозможно точно определить связаны ли эти явления непосредственно с этими факторами риска, с тадалафилом, с сексуальным возбуждением, или с комбинацией этих или других факторов.
[2] Побочные реакции, выявленные при постмаркетинговом применении, не наблюдавшиеся в ходе клинических плацебо-контролируемых исследований.
[3] Чаще наблюдались, когда тадалафил применялся у пациентов, уже принимающих гипотензивные средства.

Передозировка
При однократном назначении здоровым добровольцам тадалафила в дозе до 500 мг и пациентам с эректильной дисфункцией – многократно до 100 мг/сут, нежелательные эффекты были такие же, что и при использовании более низких доз. В случае передозировки необходимо проводить стандартное симптоматическое лечение. При гемодиализе тадалафил практически не выводится.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами
Влияние других препаратов на тадалафил
Тадалафил в основном метаболизируется с участием изофермента CYP3A4. Селективный ингибитор CYP3A4, кетоконазол (400 мг в сутки), увеличивает экспозицию однократной дозы тадалафила (AUC) на 312 % и C_{max} на 22 %, а кетоконазол (200 мг в сутки), увеличивает экспозицию однократной дозы тадалафила (AUC) на 107 % и C_{max} на 15 % относительно AUC и величин C_{max} только для одного тадалафила.
Ритонавир (200 мг два раза в сутки), ингибитор изоферментов CYP3A4, 2C9, 2C19 и 2D6, увеличивает экспозицию однократной дозы тадалафила (AUC) на 124 % без изменения C_{max}. Несмотря на то, что специфические взаимодействия не изучались, можно предположить, что другие ингибиторы ВИЧ-протеазы, как например саквинавир, а также ингибиторы изофермента CYP3A4, такие как эритромицин, кларитромицин, и интраконазол и грейпфрутовый сок, могут повышать концентрации тадалафила в плазме крови. Роль переносчиков (например, Р-гликопротеина) в распределении тадалафила неизвестна. Существует возможность лекарственного взаимодействия, опосредованного ингибированием переносчиков.
Селективный индуктор изофермента CYP3A4, рифампин (600 мг в сутки), снижает экспозицию однократной дозы тадалафила (AUC) на 88 % и C_{max} на 46 %, относительно AUC и величин C_{max} только для одного тадалафила. Можно предполагать, что одновременное применение других индукторов изофермента CYP3A4 (таких как фенобарбитал, фенитоин или карбамазепин) также должно снижать концентрации тадалафила в плазме крови.
Одновременный приём антацида (магния гидроксид/алюминия гидроксид) и тадалафила снижает скорость всасывания тадалафила без изменения AUC тадалафила.

Увеличение pH желудка в результате приёма блокаторов H_2-гистаминовых рецепторов низатидина не оказывало влияния на фармакокинетику тадалафила.

Безопасность и эффективность комбинации тадалафила с другими видами лечения нарушений эрекции или другими ингибиторами ФДЭ-5 не изучались, поэтому применение подобных комбинаций не рекомендуется.

Влияние тадалафила на другие препараты

Известно, что тадалафил усиливает гипотензивное действие нитратов. Это происходит в результате аддитивного действия нитратов и тадалафила на метаболизм окиси азота II (NO) и цГМФ. Поэтому, использование тадалафила на фоне применения нитратов противопоказано.

Тадалафил не оказывает клинически значимого влияния на клиренс препаратов, метаболизм которых протекает с участием цитохрома P450. Исследования подтвердили, что тадалафил не ингибирует и не индуцирует изоферменты CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1.

Тадалафил не оказывает клинически значимого влияния на AUC S-варфарина или R-варфарина. Тадалафил не влияет на действие варфарина в отношении протромбинового времени.

Тадалафил не потенцирует увеличение длительности кровотечения, вызыванного приемом ацетилсалициловой кислоты.

Тадалафил обладает системными сосудорасширяющими свойствами и может усиливать действие гипотензивных препаратов, направленное на снижение артериального давления. Дополнительно, у пациентов, принимавших несколько гипотензивных средств, у которых артериальная гипертензия плохо контролировалась, наблюдалось несколько большее снижение артериального давления. У подавляющего большинства пациентов снижение артериального давления не было связано с гипотензивными симптомами. Пациентам, получающим лечение гипотензивными препаратами и принимающим тадалафил, должны быть даны соответствующие клинические рекомендации. По результатам двух клинических исследований не наблюдалось значимого снижения артериального давления при одновременном применении здоровыми добровольцами тадалафила и селективного альфа$_{1A}$-адреноблокатора тамсулозина. Одновременное применение тадалафила с доксазозином противопоказано. При применении тадалафила здоровыми добровольцами, принимавшими альфа$_1$-адреноблокатор доксазозин (4-8 мг в сутки), наблюдалось усиление гипотензивного действия доксазозина. Некоторые пациенты испытывали симптомы, связанные со снижением артериального давления, включая обморок.

В ходе клинических исследований было показано, что риоцигуат усиливает гипотензивное действие ингибиторов ФДЭ-5. Одновременный приём риоцигуата с ингибиторами ФДЭ-5, включая тадалафил, противопоказан.

Исследований лекарственного взаимодействия тадалафила и ингибиторов 5-альфа-редуктазы не проводилось, при их одновременном приеме следует соблюдать осторожность.

Тадалафил вызывает увеличение биодоступности этинилэстрадиола при приёме внутрь. Сходное повышение биодоступности можно ожидать при приеме внутрь тербуталина, однако клинические последствия не установлены.

Тадалафил не влиял на концентрацию алкоголя, равно как и алкоголь не влиял на концентрацию тадалафила. При высоких дозах алкоголя (0,7 г/кг), приём тадалафила не вызывал статистически значимого снижения средней величины артериального давления. У некоторых пациентов наблюдалась постуральное головокружение и ортостатическая гипотензия. При приёме тадалафила в сочетании с более низкими дозами алкоголя (0,6 г/кг), снижения артериального давления не наблюдалось, а головокружение возникало с той же частотой, что при приёме одного только алкоголя.

Тадалафил не оказывает клинически значимого эффекта на фармакокинетику или фармакодинамику теофиллина.

Особые указания

Сексуальная активность имеет потенциальный риск для пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Поэтому лечение эректильной дисфункции, в том числе препаратом Сиалис®, не следует проводить у мужчин с такими заболеваниями сердца, при которых сексуальная активность не рекомендована.

Имеются сообщения о возникновении приапизма при использовании ингибиторов ФДЭ-5, включая тадалафил. Пациенты должны быть проинформированы о необходимости немедленного обращения за медицинской помощью в случае возникновения эрекции, продолжающейся 4 часа и более. Несвоевременное лечение приапизма ведет к повреждению тканей полового члена, в результате чего может наступить необратимая импотенция.

Безопасность и эффективность комбинации препарата Сиалис® с другими ингибиторами ФДЭ-5 и видами лечения эректильной дисфункции не изучались. Поэтому применение подобных комбинаций не рекомендуется.

Как и другие ФДЭ-5 ингибиторы, тадалафил обладает системными сосудорасширяющими свойствами, что может приводить к транзиторному снижению артериального давления. Перед назначением препарата Сиалис®, врач должен тщательно рассмотреть вопрос, не будут ли пациенты с сердечно-сосудистым заболеванием подвергаться нежелательному воздействию за счёт таких сосудорасширяющих эффектов.

Неартериальная передняя ишемическая оптическая нейропатия (НАПИОН) является причиной нарушения зрения, включая полную потерю зрения. Имеются редкие постмаркетинговые сообщения о случаях развитии НАПИОН, по времени связанных с приемом ингибиторов ФДЭ-5. Анализ данных эпизодического применения ингибиторов ФДЭ-5 в течение от 1 до 4 дней у мужчин с эректильной дисфункцией дает основания предполагать повышение риска развития острой НАПИОН. Врач должен рекомендовать пациентам в случае внезапной потери зрения прекратить прием тадалафила и обратиться за медицинской помощью. Врач также должен сообщить пациентам, что у людей, перенесших НАПИОН, повышен риск повторного развития НАПИОН.

Эффективность препарата Сиалис® у пациентов, перенесших хирургическую операцию на органах малого таза или радикальную простатэктомию без сохранения сосудисто-нервных пучков, неизвестна.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Несмотря на то, что частота возникновения головокружения на фоне плацебо и тадалафила одинакова, в период лечения необходимо соблюдать осторожность при вождении автотранспорта и занятиями другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые плёночной оболочкой 20 мг.

По 1 или 2 таблетки в блистер из ПВХ/ПЭ/ПХТФЭ, запечатанный фольгой алюминиевой с ПВХ/полиакрилатовым покрытием или в блистер из ПВХ, запечатанный фольгой алюминиевой с ПВХ/полиакрилатовым покрытием. По 1 блистеру с одной таблеткой вместе с инструкцией по применению помещают в пачку картонную. По 1, 2 или 4 блистера с двумя таблетками в каждом блистере вместе с инструкцией по применению помещают в пачку картонную.

Условия хранения
Хранить при температуре ниже 30°С в оригинальной упаковке.
Хранить в местах, недоступных для детей.

Срок годности
3 года. Не использовать по истечении срока годности.

Условия отпуска из аптек
Отпускают по рецепту.

Наименование и адрес производителя
В случае производства Эли Лилли энд Компани Лимитед, Великобритания указывается:
Эли Лилли энд Компани Лимитед, Великобритания
Eli Lilly and Company Limited, Kingsclere Road, Basingstoke, Hampshire RG21 6 XA, United Kingdom
Эли Лилли энд Компани Лимитед, Кингслер Род, Бэзингсток, Гемпшир, РГ21 6 ХА, Великобритания
В случае производства Лилли дель Карибе Инк., Пуэрто-Рико и упаковки Лилли С.А., Испания указывается:
Произведено:
Лилли дель Карибе Инк., Пуэрто-Рико.
Lilly del Caribe Inc., 12.6 km 65th Infantry Road, Carolina, Puerto-Rico PR 00985.
Лилли дель Карибе Инк., 12.6 км 65-ой Инфантри Роуд, Каролина, Пуэрто-Рико PR 00985.

Упаковано:
Лилли С.А., Испания.

Lilly S.A., Avda de la Industria 30, 28108 Alcobendas – Madrid, Spain
Лилли С.А., Авда де ля Индустрия 30, 28108 Алкобендас – Мадрид, Испания

Организация, принимающая претензии потребителей:
Московское представительство АО «Эли Лилли Восток С.А.», Швейцария
123112, Москва, Пресненская наб., д. 10
тел. (495) 258 50 01
факс (495) 258 50 05

Специалист по регистрации Свинцицкая Е.Е.
МП АО «Эли Лилли Восток С.А.», Швейцария