

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
ЛОРВАС® СР

Таблетки с контролируемым высвобождением, покрытые пленочной оболочкой, 1,5 мг

Регистрационный номер:

Торговое наименование препарата: Лорвас® СР

Международное непатентованное наименование: индапамид

Лекарственная форма: таблетки с контролируемым высвобождением, покрытые пленочной оболочкой

Состав: одна таблетка содержит: *действующее вещество:* индапамид 1,5 мг; *вспомогательные вещества:* лактозы моногидрат, крахмал прежелатинизированный, гипромеллоза (Метоцел К100 МСR), кремния диоксид коллоидный, магния стеарат; *пленочная оболочка:* гипромеллоза 6 cps (фармакоат 606), макрогол (полигликоль 6000 PF), титана диоксид.

Описание: белые или почти белые круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Фармакологические свойства

Фармакотерапевтическая группа: диуретическое средство.

Код АТХ: C03BA11

Фармакодинамика

Механизм действия

Индапамид относится к производным сульфонида с индольным кольцом и по фармакологическим свойствам близок к тиазидным диуретикам, которые ингибируют реабсорбцию ионов натрия в кортикальном сегменте петли нефрона. При этом увеличивается выделение почками ионов натрия, хлора и в меньшей степени ионов калия и магния, что сопровождается увеличением диуреза и гипотензивным эффектом.

Фармакодинамические эффекты

В клинических исследованиях II и III фаз при использовании индапамида в режиме монотерапии в дозах, не оказывающих выраженного диуретического эффекта, был продемонстрирован 24-часовой гипотензивный эффект. Антигипертензивная активность индапамида связана с улучшением эластических свойств крупных артерий, уменьшением артериолярного и общего периферического сосудистого сопротивления. Индапамид уменьшает гипертрофию левого желудочка.

Тиазидные и тиазидоподобные диуретики при определенной дозе достигают плато терапевтического эффекта, в то время как частота побочных эффектов продолжает увеличиваться при дальнейшем повышении дозы препарата. Поэтому не следует увеличивать дозу препарата, если при приеме рекомендованной дозы не достигнут терапевтический эффект.

В коротких, средней длительности и долгосрочных исследованиях с участием больных с артериальной гипертензией было показано, что индапамид:

- не влияет на показатели липидного обмена, в т.ч. на уровень триглицеридов, холестерина, липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и липопротеинов высокой плотности (ЛПВП);
- не влияет на показатели обмена углеводов, в том числе у пациентов с сахарным диабетом.

Фармакокинетика

Всасывание. Высвободившийся индапамид быстро и полностью всасывается в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ). Прием пищи незначительно увеличивает время всасывания препарата, не влияя при этом на полноту абсорбции. Максимальная концентрация (C_{max}) в плазме крови достигается через 12 ч после приема внутрь однократной дозы. При повторных приемах колебания концентрации препарата в плазме крови в промежуток между приемами препарата сглаживаются. Существует индивидуальная вариабельность показателей всасывания препарата.

Распределение. Около 79% препарата связывается с белками плазмы крови. Период полувыведения ($T_{1/2}$) - 14–24 ч (в среднем 18 ч). Равновесная концентрация (C_{ss}) достигается через 7 дней приема препарата. При повторном приеме препарата не наблюдается его кумуляции.

Метаболизм. Индапамид выводится в виде неактивных метаболитов, в основном почками (70% от введенной дозы) и через кишечник (22%).

Пациенты, относящиеся к группе высокого риска

У пациентов с почечной недостаточностью фармакокинетика индапамида не изменяется.

Показания к применению

Артериальная гипертензия у взрослых.

Противопоказания

- повышенная чувствительность к действующему веществу, другим производным сульфонамида или к любому из вспомогательных веществ (см. раздел «*Состав*»);
- тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина (КК) менее 30 мл/мин);
- тяжелая печеночная недостаточность или печеночная энцефалопатия;
- гипокалиемия;
- редкая наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы, синдром люкозо-галактозной мальабсорбции (т.к. в состав препарата Лорвас® СР входит лактоза);
- у детей до 18 лет (в связи с отсутствием клинических данных противопоказано применение индапамида).

С осторожностью

Нарушения функции печени и почек, нарушения водно-электролитного баланса, ослабленные больные или пациенты, получающие сочетанную терапию с другими антиаритмическими препаратами (см. раздел «*Взаимодействие с другими лекарственными средствами*»), сахарный диабет, повышенный уровень мочевой кислоты, пациенты с удлинённым интервалом QT, гиперпаратиреоз.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность. В настоящий момент нет достаточного количества данных о применении индапамида во время беременности (описано менее 300 случаев). Длительное применение тиазидных диуретиков в III триместре беременности может вызывать гиповолемию у матери и снижение маточно-плацентарного кровотока, что приводит к фетоплацентарной ишемии и задержке развития плода.

В исследованиях на животных не было выявлено прямого или непрямого воздействия на беременность.

Следует избегать применения индапамида во время беременности.

Период грудного вскармливания. Неизвестно, выделяется ли индапамид или его метаболиты с грудным молоком. У новорожденного при этом может развиваться повышенная чувствительность к производным

сульфонамида и гипокалиемия. В связи с этим риск для новорожденного/младенца не может быть исключен. Индапамид близок к тиазидным диуретикам, прием которых вызывает уменьшение количества грудного молока или даже подавление лактации.

Не следует применять индапамид в период грудного вскармливания.

Фертильность. В доклинических исследованиях было показано отсутствие воздействия на репродуктивную функцию у крыс обоего пола. Предположительно влияние на фертильность у человека отсутствует.

Способ применения и дозы

Применяется внутрь по 1 таблетке в сутки, желательно утром; таблетку следует проглатывать целиком, не разжевывая, запивая водой.

При лечении пациентов с артериальной гипертензией увеличение дозы препарата не приводит к увеличению антигипертензивного действия, но усиливает диуретический эффект.

Особые группы пациентов

Пациенты с почечной недостаточностью (см. разделы «Противопоказания» и «Особые указания»). Индапамид противопоказан пациентам с тяжелой почечной недостаточностью (КК менее 30 мл/мин). Тиазидные и тиазидоподобные диуретики эффективны только у пациентов с нормальной функцией почек или с незначительными ее нарушениями.

Пациенты с печеночной недостаточностью (см. разделы «Противопоказания» и «Особые указания»). Препарат противопоказан пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью.

Пожилые пациенты (см. раздел «Особые указания»). У пожилых пациентов следует контролировать плазменную концентрацию креатинина с учетом возраста, массы тела и пола.

Лорвас® СР в дозе 1,5 мг/сутки (1 таблетка) можно назначать пожилым пациентам с нормальной или незначительно нарушенной функцией почек (см. раздел «Противопоказания»).

Дети и подростки до 18 лет. В настоящее время нет данных по безопасности и эффективности применения препарата у детей и подростков.

Побочное действие

Наиболее частыми нежелательными реакциями, о которых сообщалось, были реакции повышенной чувствительности, в основном дерматологические, у пациентов с предрасположенностью к аллергическим и астматическим реакциям, а также макуло-папулезная сыпь.

В клинических исследованиях гипокалиемия (концентрация калия менее 3,4 ммоль/л) наблюдалась у 10 % пациентов, а концентрация калия менее 3,2 ммоль/л наблюдался у 4 % пациентов через 4-6 недель после начала терапии. После 12 недель терапии среднее снижение концентрации калия в плазме составляло 0,23 ммоль/л.

Большинство нежелательных реакций (лабораторные и клинические показатели) носят дозозависимый характер.

Список нежелательных реакций приведен в таблице

Частота побочных реакций, которые были отмечены во время терапии индапамидом приведена в виде следующей градации: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$); неуточненной частоты (частота не может быть подсчитана по доступным данным).

MedDRA Классы и системы органов	Нежелательные реакции	Частота
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Агранулоцитоз	Очень редко
	Апластическая анемия	Очень редко
	Гемолитическая анемия	Очень редко
	Лейкопения	Очень редко
	Тромбоцитопения	Очень редко
	Гиперкальциемия	Очень редко

Нарушения со стороны обмена веществ и питания	Снижение концентрации калия и развитие гипокалиемии, особенно значимое для пациентов, относящихся к группе риска (см. раздел « <i>Особые указания</i> »)	Частота неизвестна
	Гипонатриемия (см. раздел « <i>Особые указания</i> »)	Частота неизвестна
Нарушения со стороны нервной системы	Вертиго	Редко
	Повышенная утомляемость	Редко
	Головная боль	Редко
	Парестезии	Редко
	Обморок	Частота неизвестна
Нарушения со стороны органа зрения	Миопия	Частота неизвестна
	Нечеткое зрение	Частота неизвестна
	Нарушение зрения	Частота неизвестна
Нарушения со стороны сердца	Аритмия	Очень редко
	Тахикардия типа «пируэт» (потенциально с летальным исходом) (см. разделы « <i>Особые указания</i> » и « <i>Взаимодействие с другими лекарственными средствами</i> »)	Частота неизвестна
Нарушения со стороны сосудов	Понижение артериального давления	Очень редко
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Рвота	Нечасто
	Тошнота	Редко
	Запор	Редко
	Сухость во рту	Редко
	Панкреатит	Очень редко
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Нарушение функции печени	Очень редко
	Возможно развитие печеночной энцефалопатии в случае печеночной недостаточности (см. разделы « <i>Противопоказания</i> » и « <i>Особые указания</i> »)	(см. разделы « <i>Противопоказания</i> » и « <i>Особые указания</i> »)
	Гепатит	Частота неизвестна
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Реакции повышенной чувствительности	Часто
	Макуло-папулезная сыпь	Часто
	Пурпура	Нечасто
	Ангioneвротический отек	Очень редко
	Крапивница	Очень редко
	Токсический эпидермальный некролиз	Очень редко
	Синдром Стивена-Джонсона	Очень редко
	Возможно обострение уже имеющейся острой системной красной волчанки	Частота неизвестна

	Фоточувствительность (см. раздел « <i>Особые указания</i> »)	Частота неизвестна
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих	Почечная недостаточность	Очень редко
Отклонения от нормы лабораторных показателей и результатов обследований	Удлинение интервала QT на ЭКГ (см. разделы « <i>Взаимодействие с другими лекарственными средствами</i> » и « <i>Особые указания</i> »)	Частота неизвестна
	Повышение концентрации глюкозы в крови (см. раздел « <i>Особые указания</i> »)	Частота неизвестна
	Повышение концентрации мочевой кислоты (см. раздел « <i>Особые указания</i> »)	Частота неизвестна
	Повышение концентрации печеночных ферментов	Частота неизвестна

Передозировка

Симптомы. Индапамид даже в очень высоких дозах (до 40 мг, т.е. в 27 раз больше терапевтической дозы) не оказывает токсического действия. Признаки острого отравления препаратом в первую очередь связаны с нарушением водно-электролитного баланса (гипонатриемия, гипокалиемия). Из клинических симптомов передозировки могут отмечаться тошнота, рвота, снижение артериального давления, судороги, вертиго, сонливость, спутанность сознания, полиурия или олигурия с возможным переходом в анурию (вследствие гиповолемии).

Лечение. Меры неотложной помощи сводятся к выведению препарата из организма: промывание желудка и/или назначение активированного угля с последующим восстановлением водно-электролитного баланса.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

НЕЖЕЛАТЕЛЬНОЕ СОЧЕТАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ

- *Препараты лития.* При одновременном применении индапамида и препаратов лития, так же, как и при соблюдении бессолевой диеты, может наблюдаться повышение концентрации лития в плазме крови вследствие снижения его экскреции, сопровождающееся появлением признаков передозировки. При необходимости диуретические препараты могут быть использованы в сочетании с препаратами лития, при этом следует тщательно контролировать содержание лития в плазме крови и соответствующим образом подбирать дозу препарата.

СОЧЕТАНИЕ ПРЕПАРАТОВ, ТРЕБУЮЩЕЕ ОСОБОГО ВНИМАНИЯ

- *Препараты, способные вызывать аритмию типа “пируэт”:*
 - антиаритмические препараты IA класса (хинидин, гидрохинидин, дизопирамид);
 - антиаритмические препараты III класса (амиодарон, соталол, дофетилид, ибутилид);
 - некоторые нейролептики: фенотиазины (хлорпромазин, циаемеазин, левомепромазин, тиоридазин, трифторперазин), бензамиды (амисульприд, сульпирид, сультоприд, тиаприд), бутирофеноны (дроперидол, галоперидол);
 - другие: бепридил, цизаприд, дифеманил, эритромицин (в/в), галофантрин, мизоластин, пентамидин, спарфлоксацин, моксифлоксацин, астемизол, винкамин (в/в).

Увеличение риска желудочковых аритмий, особенно аритмии типа “пируэт” (фактор риска - гипокалиемия).

Следует определить уровень калия в плазме крови и, при необходимости, корректировать его до начала комбинированной терапии индапамидом и указанными выше препаратами. Необходим контроль клинического состояния пациента, контроль уровня электролитов плазмы крови, показателей ЭКГ.

У пациентов с гипокалиемией необходимо использовать препараты, не вызывающие аритмию типа “пируэт”.

- *Нестероидные противовоспалительные препараты (при системном назначении), включая селективные ингибиторы ЦОГ-2, высокие дозы ацетилсалициловой кислоты (≥ 3 г/сутки).* Возможно снижение антигипертензивного эффекта индапамида. Существует риск развития острой почечной недостаточности вследствие снижения клубочковой фильтрации. Пациентам необходимо компенсировать потерю жидкости и в начале лечения тщательно контролировать функцию почек.
- *Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ).* Назначение ингибиторов АПФ пациентам с изначально сниженной концентрацией ионов натрия в крови (особенно пациентам со стенозом почечной артерии) сопровождается риском внезапной артериальной гипотензии и/или острой почечной

недостаточности. Пациентам с *артериальной гипертензией* и возможно сниженным вследствие приема диуретиков содержанием ионов натрия в плазме крови необходимо:

- за 3 дня до начала лечения ингибитором АПФ прекратить прием диуретиков. В дальнейшем, при необходимости, прием некалийсберегающего диуретика можно возобновить;
- или начинать терапию ингибитором АПФ с низких доз, с последующим постепенным увеличением дозы в случае необходимости.

При *хронической сердечной недостаточности* лечение ингибиторами АПФ следует начинать с самых низких доз с возможным предварительным снижением доз диуретиков. Во всех случаях в первые недели приема ингибиторов АПФ у пациентов необходимо контролировать функцию почек (содержание креатинина в плазме крови).

- Другие препараты, способные вызывать гипокалиемию: амфотерицин В (в/в), глюко- и минералокортикостероиды (при системном применении), тетракозактид, слабительные средства, стимулирующие моторику кишечника. Увеличение риска развития гипокалиемии (аддитивный эффект). Необходим постоянный контроль концентрации калия в плазме крови, при необходимости - ее коррекция. Особое внимание следует уделять пациентам, одновременно получающим сердечные гликозиды. Рекомендуется использовать слабительные средства, не стимулирующие моторику кишечника.
- Баклофен. Отмечается усиление гипотензивного эффекта. Пациентам необходимо компенсировать потерю жидкости и в начале лечения тщательно контролировать функцию почек.
- Сердечные гликозиды. Гипокалиемия усиливает токсическое действие сердечных гликозидов. При одновременном применении индапамида и сердечных гликозидов следует контролировать концентрацию калия в плазме крови, показатели ЭКГ, и, при необходимости, корректировать терапию.

СОЧЕТАНИЕ ПРЕПАРАТОВ, ТРЕБУЮЩЕЕ ВНИМАНИЯ

- Калийсберегающие диуретики (амилорид, спиронолактон, триамтерен.

Комбинированная терапия индапамидом и калийсберегающими диуретиками целесообразна у некоторых пациентов, однако при этом не исключается возможность развития гипокалиемии или гиперкалиемии (особенно у пациентов с почечной недостаточностью или у пациентов с сахарным диабетом). Необходимо контролировать концентрацию калия в плазме крови, показатели ЭКГ и, при необходимости, корректировать терапию.

- *Метформин.* Функциональная почечная недостаточность, которая может возникать на фоне диуретиков, особенно петлевых, при одновременном назначении метформина повышает риск развития молочнокислого ацидоза. Не следует использовать метформин, если уровень креатинина превышает 15 мг/л (135 мкмоль/л) у мужчин и 12 мг/л (110 мкмоль/л) у женщин.
- *Йодсодержащие контрастные вещества.* В случае обезвоживания организма на фоне приема диуретических препаратов увеличивает риск развития острой почечной недостаточности, особенно при использовании высоких доз йодсодержащих контрастных веществ. Перед применением йодсодержащих контрастных веществ пациентам необходимо компенсировать потерю жидкости.
- *Трициклические антидепрессанты, антипсихотические средства (нейролептики).* Препараты этих классов усиливают антигипертензивное действие индапамида и увеличивают риск ортостатической гипотензии (аддитивный эффект).
- *Соли кальция.* При одновременном назначении возможно развитие гиперкальциемии вследствие снижения выведения ионов кальция почками.
- *Циклоспорин, такролимус.* Возможно увеличение содержания креатинина в плазме крови без изменения концентрации циркулирующего циклоспорина, даже при нормальном содержании жидкости и ионов натрия.
- *Кортикостероидные препараты, тетракозактид (при системном назначении).* Снижение гипотензивного действия (задержка жидкости и ионов натрия в результате действия кортикостероидов).

Особые указания

Нарушения функции печени. При назначении тиазидных и тиазидоподобных диуретиков у пациентов с нарушениями функции печени возможно развитие

печеночной энцефалопатии, особенно в случае нарушения электролитного баланса. В этом случае прием диуретиков следует немедленно прекратить.

Фоточувствительность. На фоне приема тиазидных и тиазидоподобных диуретиков сообщалось о случаях развития реакций фоточувствительности (см. раздел «Побочное действие»). В случае развития реакций фоточувствительности на фоне приёма препарата следует прекратить лечение. При необходимости продолжения терапии диуретиками, рекомендуется защищать кожные покровы от воздействия солнечных лучей или искусственных ультрафиолетовых лучей.

Водно-электролитный баланс:

- *Содержание ионов натрия в плазме крови.* До начала лечения необходимо определить содержание ионов натрия в плазме крови. На фоне приема препарата следует регулярно контролировать этот показатель. Необходим постоянный контроль содержания ионов натрия, так как первоначально снижение концентрации натрия в плазме крови может быть бессимптомным. Более частый контроль содержания ионов натрия показан пациентам с циррозом печени и лицам пожилого возраста (см. разделы «Побочное действие» и «Передозировка»).

Все диуретические препараты могут вызывать гипонатриемию, приводящую иногда к крайне тяжелым последствиям. Гипонатриемия и гиповолемия могут приводить к обезвоживанию и ортостатической гипотензии.

Сопутствующее снижение ионов хлора может приводить к вторичному компенсаторному метаболическому алкалозу: частота и степень выраженности этого эффекта незначительны.

- *Содержание ионов калия в плазме крови.* При терапии тиазидными и тиазидоподобными диуретиками основной риск заключается в резком снижении концентрации калия в плазме крови и развитии гипокалиемии. Необходимо предотвращать риска развития гипокалиемии ($< 3,4$ ммоль/л), у пациентов группы повышенного риска следующих категорий: пожилого возраста, ослабленных и/или получающих сочетанную медикаментозную терапию, пациентов с циррозом печени, периферическими отеками и асцитом, пациентов с ишемической болезнью сердца, сердечной недостаточностью. Гипокалиемия у этих пациентов усиливает токсическое действие сердечных гликозидов и повышает риск развития аритмий.

Кроме того, к группе повышенного риска относятся пациенты с увеличенным интервалом QT, как врожденным, так и вызванным лекарственными препаратами.

Гипокалиемия, так же, как и брадикардия, является состоянием, способствующим развитию тяжелых аритмий и, особенно, аритмий типа “пируэт“, которые могут приводить к летальному исходу.

Во всех описанных выше случаях необходимо регулярно контролировать концентрацию калия в плазме крови. Первое измерение концентрации ионов калия в крови необходимо провести в течение первой недели от начала лечения.

При появлении гипокалиемии должно быть назначено соответствующее лечение.

Содержание кальция в плазме крови. Следует иметь в виду, что тиазидные и тиазидоподобные диуретики могут уменьшать выведение ионов кальция почками, приводя к незначительному и временному повышению концентрации кальция в плазме крови. Выраженная гиперкальциемия может быть следствием ранее не диагностированного гиперпаратиреоза. Следует отменить прием диуретических препаратов перед исследованием функции паращитовидных желез.

Содержание глюкозы в плазме крови. Необходимо контролировать уровень глюкозы в крови у пациентов с сахарным диабетом, особенно при наличии гипокалиемии.

Мочевая кислота. У пациентов с подагрой может увеличиваться частота возникновения приступов или обостряться течение подагры.

Диуретические препараты и функция почек. Тиазидные и тиазидоподобные диуретики эффективны в полной мере только у пациентов с нормальной или незначительно нарушенной функцией почек (содержание креатинина в плазме крови у взрослых лиц ниже 25 мг/л или 220 мкмоль/л). У пациентов пожилого возраста нормальный уровень креатинина в плазме крови рассчитывают с учетом возраста, массы тела и пола.

Следует учитывать, что в начале лечения у пациентов может наблюдаться снижение скорости клубочковой фильтрации, обусловленное гиповолемией, которая, в свою очередь, вызвана потерей жидкости и ионов натрия на фоне приема диуретических препаратов. Как следствие, в плазме крови может увеличиваться концентрация мочевины и креатинина. Если функция почек не нарушена, такая временная функциональная почечная недостаточность, как правило, проходит без последствий,

однако при уже имеющейся почечной недостаточности состояние пациента может ухудшиться.

Спортсмены. Действующее вещество, входящее в состав препарата Лорвас® РС, может давать положительный результат при проведении допинг-контроля у спортсменов.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Действие веществ, входящих в состав препарата Лорвас® СР, не приводит к нарушению внимания. Однако у некоторых людей могут развиваться различные реакции в ответ на снижение артериального давления, особенно в начале терапии или при добавлении к проводимой терапии других гипотензивных средств. В этом случае способность управлять автомобилем или другими механизмами может быть нарушена.

Форма выпуска

Таблетки с контролируемым высвобождением, покрытые пленочной оболочкой, 1,5 мг. 10 таблеток в ПВХ/Ал. блистер. 3 или 10 блистеров с инструкцией по применению в картонную пачку.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25 °С

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок годности

5 лет. Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту

Производитель

Торрент Фармасьютикалс Лтд., Индия

Torrent Pharmaceuticals Ltd. Torrent House, Off Ashram Road, Ahmedabad-380 009, India

Адреса мест производства:

Торрент Фармасьютикалс Лтд. [Индрад]/Torrent Pharmaceuticals Ltd.[Indrad]

Indrad-382721, Dist. Mehsana, India

или

Torrent Pharmaceuticals Ltd. [Бадди]/Torrent Pharmaceuticals Ltd.[Baddi]
Village: Bhud & Makhnu Majra, Tehsil: Baddi, - 173205, Dist.: Solan (H.P.), India

За дополнительной информацией обращаться:

Представительство «Торрент Фармасьютикалс Лтд.»: г. Москва
117418 ул. Новочеремушкинская, д. 61
тел: (495) 258 59 90, факс: (495) 258 59 89

*На инструкциях, вложенных в пачку, дополнительно латинскими буквами указывается
«®=Registered Trade Mark» и логотип компании «Торрент Фармасьютикалс Лтд.»*

Ответственное лицо



Гуськова Е.П.

