ЛС-002446 от 05.08.2024

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 01.08.2024 № 15869
(Вложений МЭЭ №4290842)

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Сепротин®
протеин С человеческий
лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения
500 МЕ, 1000 МЕ
Такеда Мануфекчуринг Австрия АГ, Австрия

Изменение № 2

Дата внесения Изменения «_____» _____ 20___ г.

СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ	НОВАЯ РЕДАКЦИЯ
Фармакологические свойства ***Фармакодинамика*** Протеин С – витамин К-зависимый антикоагулянтный гликопротеин, который синтезируется в печени. После активации комплексом тромбин/тромбомодулин на поверхности эндотелия сосудов протеин С превращается в активированный протеин С (activated protein C - APC). APC - сериновая протеаза, обладающая мощным антикоагулянтным действием, особенно в присутствии ее кофактора протеина S. Действие APC связано с инактивацией активированных форм	**Фармакологические свойства** ***Фармакодинамика*** Протеин С – витамин К-зависимый антикоагулянтный гликопротеин, который синтезируется в печени. После активации комплексом тромбин/тромбомодулин на поверхности эндотелия сосудов протеин С превращается в активированный протеин С (activated protein C - APC). APC - сериновая протеаза, обладающая мощным антикоагулянтным действием, особенно в присутствии ее кофактора протеина S. Действие APC связано с инактивацией активированных форм

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.08.2024 № 15869
(Входящий МЗ №4290242)

V и VIII факторов свертывания, что приводит к уменьшению образования тромбина. APC обладает также профибринолитическим действием. Внутривенное введение Сепротина вызывает быстрое, но временное повышение уровня протеина С в плазме. Заместительная терапия у пациентов с недостаточностью протеина С предназначена контролировать тромботические осложнения или предотвращать их при использовании препарата Сепротин с целью профилактики. Оценка эффективности профилактического применения препарата Сепротин была проведена на основании данных анализа двенадцати краткосрочных профилактических курсов лечения, проведенных перед хирургическим или инвазивным вмешательством, а также семи долгосрочных профилактических курсов. <u>Дети</u> Официальные клинические исследования с участием детей или новорожденных с тяжелой врожденной недостаточностью протеина С не проводились.	V и VIII факторов свертывания, что приводит к уменьшению образования тромбина. APC обладает также профибринолитическим действием. Внутривенное введение препарата Сепротин вызывает быстрое, но временное повышение уровня протеина С в плазме. Заместительная терапия у пациентов с недостаточностью протеина С предназначена контролировать тромботические осложнения или предотвращать их при использовании препарата Сепротин с целью профилактики. Проведено одно проспективное многоцентровое открытое нерандомизированное исследование из 3 частей 2/3 фазы с участием пациентов с тяжелой врожденной недостаточностью протеина С, в котором проводилась оценка эффективности и безопасности концентрата протеина С (основное исследование 400101). В исследовании приняли участие 18 пациентов с в тяжелой врожденной недостаточностью протеина С, которая характеризовалась концентрацией протеина С < 20%, с

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 01.08.2024 № 15869
(Входящий МЗ №4290243)

Опубликовано несколько небольших ретроспективных и проспективных исследований, изучающих другие области клинического применения у данной популяции. Показанием к применению препарата Сепротин была указана профилактика и лечение молниеносной пурпуры и тромботического заболевания у 14 детей в возрасте от 2 дней до пубертатного периода. Отчеты о клинических случаях и отчет рандомизированного двойного слепого плацебо - контролируемого клинического исследования (IMAG 112) по подбору дозы при приобретенной недостаточности протеина С, возникшей в связи с менингококковым сепсисом у 69 детей, свидетельствуют о том, что препарат Сепротин хорошо переносится детьми и новорожденными. Дозировки препарата Сепротин, применявшиеся во всех вышеуказанных исследованиях с участием 83 пациентов, указывают на то, что рекомендации по дозированию для взрослых пациентов также действительны для пациентов	медианой возраста 5,8 лет (от 0 до 26 лет). В группе долгосрочного профилактического лечения медиана возраста составила 2,8 лет (от 0 до 22 лет). У 11 пациентов, получавших препарат Сепротин, было зарегистрировано всего 24 эпизода молниеносной пурпуры (МП), кумарин-индуцированного некроза кожи (КИНК) и прочих сосудистых тромбоэмболических осложнений. Было проанализировано семь курсов краткосрочной профилактики перед хирургическим вмешательством или началом антикоагулянтной терапии, а также 8 курсов долгосрочной профилактики. Результаты данного исследования продемонстрировали эффективность препарата Сепротин при лечении острых тромбоэмболических эпизодов, а также подтверждена необходимость применения препарата Сепротин для краткосрочного и долгосрочного профилактического лечения тромботических осложнений. Отчеты о клинических случаях и отчет рандомизированного двойного слепого плацебо контролируемого клинического исследования (IMAG

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.08.2024 № 15869
(Входящий МЗ №4290242)

детского возраста и новорожденных. В редких и исключительных случаях подкожная инфузия препарата Сепротин в дозе 250-350 МЕ/кг могла обеспечивать терапевтические уровни протеина С в плазме крови пациентов без венозного доступа. ***Фармакокинетика*** Фармакокинетическое исследование было проведено у 21 пациента с бессимптомной гомозиготной или двойной гетерозиготной формой недостаточности протеина С. Активность протеина С в плазме измеряли с помощью метода хромогенного субстрата. Отдельные периоды полувыведения варьировали от 4,4 до 15,8 часов с использованием камерной модели и от 4,9 до 14,7 без использования камерной модели. Индивидуальное постепенное восстановление варьировало от 0,50 до 1,76 [(МЕ/дЛ)/(МЕ/кг)]. Пациенты значительно различались по возрасту, массе тела и объему плазмы. У пациентов с острым тромбозом показатель прироста восстановления активности протеина С и период полувыведения могут иметь существенно меньшие значения.	112) по подбору дозы при приобретенной недостаточности протеина С, возникшей в связи с менингококковым сепсисом у 69 детей, свидетельствуют о том, что препарат Сепротин хорошо переносится детьми и новорожденными. Дозировки препарата Сепротин, применявшиеся во всех вышеуказанных исследованиях с участием 87 пациентов, указывают на то, что рекомендации по дозированию для взрослых пациентов также действительны для пациентов детского возраста и новорожденных. ***Фармакокинетика*** Фармакокинетическое исследование было проведено у 21 пациента с бессимптомной гомозиготной или двойной гетерозиготной формой недостаточности протеина С. Активность протеина С в плазме измеряли с помощью метода хромогенного субстрата. Отдельные периоды полувыведения варьировали от 4,4 до 15,8 часов с использованием камерной модели и от 4,9 до 14,7 без использования камерной модели. Индивидуальное постепенное

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.08.2024 № 15869
(Входящий МЗ №4290242)

	восстановление варьировало от 0,50 до 1,76 [(МЕ/дЛ)/(МЕ/кг)]. Пациенты значительно различались по возрасту, массе тела и объему плазмы. У пациентов с острым тромбозом показатель прироста восстановления активности протеина С и период полувыведения могут иметь существенно меньшие значения.
Показания к применению Препарат Сепротин показан при молниеносной пурпуре и кумарин-индуцированном некрозе кожи у пациентов с тяжелой врожденной недостаточностью протеина С. Кроме того, назначение препарата Сепротина с целью кратковременной профилактики показано пациентам с тяжелой врожденной недостаточностью протеина С в следующих случаях: - при неизбежности хирургического или инвазивного вмешательства; - в начале курса лечения производными кумарина; - при недостаточной эффективности терапии только производными кумарина; - при невозможности проведения	**Показания к применению** Препарат Сепротин показан для профилактики и лечения молниеносной пурпуры, кумарин-индуцированного некроза кожи и венозных тромботических осложнений у пациентов с тяжелой врожденной недостаточностью протеина С.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.08.2024 № 15869
(Входящий МЗ №4290242)

курса лечения производными кумарина.	
Способ применения и дозы Лечение препаратом Сепротин должно быть начато под наблюдением врача, имеющего опыт проведения заместительной терапии факторами свертывания или ингибиторами свертывания крови и в условиях, позволяющих осуществлять контроль активности протеина С. Доза, частота введения, длительность терапии препаратом Сепротин зависят от степени выраженности недостаточности протеина С, возраста пациента, его клинического состояния и активности протеина С в плазме крови. Для каждого пациента дозу рекомендуется подбирать индивидуально на основе фармакокинетических и лабораторных данных. Лекарственный препарат Сепротин вводят внутривенно после восстановления порошка для приготовления раствора для инъекций. Максимальная скорость введения восстановленного раствора препарата	**Способ применения и дозы** Лечение препаратом Сепротин должно быть начато под наблюдением врача, имеющего опыт проведения заместительной терапии факторами свертывания или ингибиторами свертывания крови и в условиях, позволяющих осуществлять контроль активности протеина С. Доза, частота введения, длительность терапии препаратом Сепротин зависят от степени выраженности недостаточности протеина С, возраста пациента, его клинического состояния и активности протеина С в плазме крови. Для каждого пациента дозу рекомендуется подбирать индивидуально на основе фармакокинетических и лабораторных данных. Лекарственный препарат Сепротин вводят внутривенно после восстановления порошка для приготовления раствора для инъекций. Максимальная скорость введения восстановленного раствора препарата

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.08.2024 № 15869
(Входящий МЗ №4290242)

Сепротин составляет 2 мл в минуту, за исключением детей с массой тела < 10 кг, у которых скорость введения не должна превышать 0,2 мл/кг/мин. Рекомендуемая начальная доза составляет от 60 до 80 МЕ/кг и позволяет определить интенсивность терапевтического ответа и период полувыведения. Рекомендовано измерение активности протеина С в плазме пациента до и во время лечения препаратом Сепротин с помощью метода хромогенного субстрата. Изначально должна достигаться 100-процентная активность протеина С, и на протяжении лечения активность должна поддерживаться на уровне, превышающем 25 %. Пациенты, проходящие лечение во время острой фазы их заболевания, могут демонстрировать гораздо более низкие уровни повышения активности протеина С. Серьезные вариации индивидуальных реакций подразумевают, что воздействия препарата Сепротин на параметры свертывания крови должны проходить регулярную проверку активности протеина С.	Сепротин составляет 2 мл в минуту, за исключением детей с массой тела < 10 кг, у которых скорость введения не должна превышать 0,2 мл/кг/мин. ***Лечение острых эпизодов и краткосрочная профилактика (включая инвазивные процедуры)*** Рекомендуемая начальная доза составляет от 60 до 80 МЕ/кг и позволяет определить интенсивность терапевтического ответа и период полувыведения. Рекомендовано измерение активности протеина С в плазме пациента до и во время лечения препаратом Сепротин с помощью метода хромогенного субстрата. Изначально должна достигаться 100-процентная активность протеина С (1 МЕ/мл), и на протяжении лечения активность должна поддерживаться на уровне, превышающем 25 %. Пациенты, проходящие лечение во время острой фазы их заболевания, могут демонстрировать гораздо более низкие уровни повышения активности протеина С. Серьезные вариации индивидуальных реакций подразумевают, что воздействия препарата Сепротин на параметры

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.08.2024 № 15869
(Входящий МЗ №4290242)

В случае развития острого тромбоза каждые 6 часов должны выполняться лабораторные измерения активности протеина С до стабилизации состояния пациента, затем два раза в день и всегда непосредственно перед следующей инъекцией. Необходимо помнить, что период полувыведения протеина С может значительно уменьшаться в определенных клинических состояниях, включая острый тромбоз с молниеносной пурпурой и некрозом кожи. При переводе пациента на постоянную терапию пероральными антикоагулянтами, отмену терапии протеином С следует проводить только при достижении стабильного антикоагулянтного состояния. Более того, начинать терапию пероральным антикоагулянтом рекомендуется не со стандартной нагрузочной дозы, а с низкой дозы с последующим постепенным повышением. Пациенты с почечной и/или печеночной недостаточностью должны подвергаться более тщательному мониторингу, поскольку опыт лечения таких пациентов отсутствует.	свертывания крови должны проходить регулярную проверку активности протеина С. В случае развития острого тромбоза каждые 6 часов должны выполняться лабораторные измерения активности протеина С до стабилизации состояния пациента, затем два раза в день и всегда непосредственно перед следующей инъекцией. Необходимо помнить, что период полувыведения протеина С может значительно уменьшаться в определенных клинических состояниях, включая острый тромбоз с молниеносной пурпурой и некрозом кожи. Если ответ на введение препарата Сепротин удовлетворительный (с помощью метода хромогенного субстрата), то дозу препарата можно постепенно уменьшить до одного раза каждые 12 часов при условии сохранения активности протеина С > 25% (> 0,25 МЕ/мл). У пациентов, получающих профилактическое введение протеина С, могут потребоваться более высокие остаточные концентрации в ситуации повышенного риска тромбоза (например, при инфекциях,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.08.2024 № 15869
(Входящий МЗ №4290242)

Клинические данные об эффективности и безопасности применения Сепротина у пациентов с комбинированной тяжелой врожденной недостаточностью протеина С и резистентностью к активированному протеину С ограничены. *Дети* Дозы препарата Сепротин, применяемые для взрослых пациентов, могут назначаться детям и новорожденным согласно данным педиатрического клинического опыта, известного из отчетов и клинического исследования, в целом, охватывающих 83 пациента.	травмах или хирургических вмешательствах). ***Долгосрочное профилактическое лечение*** При долгосрочном профилактическом лечении рекомендованная доза составляет от 45 до 60 МЕ/кг каждые 12 часов. Следует регулярно измерять активность протеина С, чтобы сохранялись остаточные уровни от 25% и выше. При необходимости проводится коррекция дозы или частоты инфузий. В редких и исключительных случаях подкожная инфузия препарата Сепротин в дозе 250-350 МЕ/кг могла обеспечивать терапевтические уровни протеина С в плазме крови пациентов без венозного доступа. ***Комбинированная терапия*** При переводе пациента на постоянную терапию пероральными антикоагулянтами, отмену терапии протеином С следует проводить только при достижении стабильного антикоагулянтного состояния. Более того, начинать терапию пероральным антикоагулянтом рекомендуется не со стандартной нагрузочной дозы, а с

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.08.2024 № 15869
(Входящий МЗ №4290242)

низкой дозы с последующим постепенным повышением.

В начале комбинированной терапии антикоагулянтами (в особенности антагонистами витамина К) и протеином С перед началом антикоагулянтной терапии следует поддерживать стабильные уровни активности протеина С выше 0,25 МЕ/мл (хромогенные). Рекомендуется тщательный мониторинг международного нормализованного отношения (МНО). При использовании комбинации концентрата протеина С и антикоагулянтов рекомендуется поддерживать остаточный уровень активности протеина С приблизительно 10% или выше.

Особые группы пациентов

Дети

Дозы препарата Сепротин, применяемые для взрослых пациентов, могут назначаться детям и новорожденным согласно данным педиатрического клинического опыта, известного из отчетов и клинического исследования, в целом, охватывающих 83 пациента.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
-08-2024 № 15869
(Входящий МЗ №4290242)

	Резистентность к активированному протеину С (APC) Клинические данные об эффективности и безопасности применения Сепротина у пациентов с комбинированной тяжелой врожденной недостаточностью протеина С и резистентностью к активированному протеину С ограничены. *Нарушение функции почек и/или печени* Пациенты с почечной и/или печеночной недостаточностью должны подвергаться более тщательному мониторингу, поскольку безопасность и эффективность применения препарата Сепротин у таких пациентов не установлена.
Особые указания <u>Контроль применения</u> С целью улучшения контроля применения биологических лекарственных препаратов необходимо четко фиксировать название и номер серии введенного препарата. <u>Повышенная чувствительность</u> Так как риск реакции	**Особые указания** <u>Контроль применения</u> С целью улучшения контроля применения биологических лекарственных препаратов необходимо четко фиксировать название и номер серии введенного препарата. <u>Повышенная чувствительность</u> Так как риск реакции

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
№ 15869
(Входящий МЗ №4290242)

гиперчувствительности аллергического типа не может быть исключен, пациентов необходимо информировать о ранних признаках реакции гиперчувствительности, включая сыпь, генерализованную крапивницу, тяжесть в груди, свистящее дыхание, гипотонию и анафилаксию. При появлении таких симптомов пациенты должны сообщить об этом лечащему врачу. Рекомендуется немедленная отмена препарата. В случае шока следует соблюдать современные клинические рекомендации лечения шока. <u>Нарушение функции почек и/или печени</u> Опыт лечения пациентов с нарушением функции почек и/или печени отсутствует, поэтому таких пациентов рекомендуется контролировать более тщательно. <u>Ингибиторы</u> Если препарат используется у пациентов с тяжелой врожденной недостаточностью протеина С, могут появиться ингибирующие протеин С антитела. <u>Передаваемые возбудители инфекций</u>	гиперчувствительности аллергического типа не может быть исключен, пациентов необходимо информировать о ранних признаках реакции гиперчувствительности, включая сыпь, генерализованную крапивницу, тяжесть в груди, свистящее дыхание, гипотонию и анафилаксию. При появлении таких симптомов пациенты должны сообщить об этом лечащему врачу. Рекомендуется немедленная отмена препарата. В случае шока следует соблюдать современные клинические рекомендации лечения шока. <u>Нарушение функции почек и/или печени</u> Опыт лечения пациентов с нарушением функции почек и/или печени отсутствует, поэтому таких пациентов рекомендуется контролировать более тщательно. <u>Ингибиторы</u> Если препарат используется у пациентов с тяжелой врожденной недостаточностью протеина С, могут появиться ингибирующие протеин С антитела. <u>Передаваемые возбудители инфекций</u>

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 05.08.2024 № 15869
(Входящий МЗ №4290242)

Следует соблюдать стандартные меры для профилактики инфекции вследствие использования лекарственных препаратов, произведенных из человеческой крови или плазмы, в том числе, отбор доноров, скрининг отдельных донаций и пулов плазмы на специфические маркеры инфекции и применение эффективных производственных мер для инактивации/удаления вирусов. Несмотря на это, при назначении лекарственных препаратов, изготовленных из человеческой крови или плазмы, невозможно полностью исключить передачу возбудителей инфекций. Это также касается неизвестных или появляющихся вирусов и других патогенов. Принимаемые меры считаются эффективными для оболочечных вирусов, таких как ВИЧ, вирус гепатита В и гепатита С, а также против безоболочечного вируса гепатита А. Данные меры могут иметь ограниченную эффективность против безоболочечных вирусов, таких как	Следует соблюдать стандартные меры для профилактики инфекции вследствие использования лекарственных препаратов, произведенных из человеческой крови или плазмы, в том числе, отбор доноров, скрининг отдельных донаций и пулов плазмы на специфические маркеры инфекции и применение эффективных производственных мер для инактивации/удаления вирусов. Несмотря на это, при назначении лекарственных препаратов, изготовленных из человеческой крови или плазмы, невозможно полностью исключить передачу возбудителей инфекций. Это также касается неизвестных или появляющихся вирусов и других патогенов. Принимаемые меры считаются эффективными для оболочечных вирусов, таких как ВИЧ, вирус гепатита В и гепатита С, а также против безоболочечного вируса гепатита А. Данные меры могут иметь ограниченную эффективность против безоболочечных вирусов, таких как

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 05.08.2024 № 15869
(Входящий МЗ №4290242)

парвовирус B19. Инфекция, вызванная парвовирусом B19, может быть серьезной для беременных женщин (инфекция плода) и для пациентов с иммунодефицитом или усиленным эритропоэзом (например, гемолитической анемией).	парвовирус B19. Инфекция, вызванная парвовирусом B19, может быть серьезной для беременных женщин (инфекция плода) и для пациентов с иммунодефицитом или усиленным эритропоэзом (например, гемолитической анемией).
Следует рассмотреть целесообразность соответствующей вакцинации (против гепатитов A и B) у пациентов, регулярно/повторно получающих лекарственные препараты Протеина C, произведенные из человеческой плазмы.	Следует рассмотреть целесообразность соответствующей вакцинации (против гепатитов A и B) у пациентов, регулярно/повторно получающих лекарственные препараты Протеина C, произведенные из человеческой плазмы.
<u>Гепарин-индуцированная тромбоцитопения</u>	<u>Гепарин-индуцированная тромбоцитопения</u>
Серпотин может содержать следовые количества гепарина. Могут наблюдаться вызванные гепарином аллергические реакции, которые могут ассоциироваться с быстрым сокращением числа тромбоцитов (гепарин-индуцированная тромбоцитопения (ГИТ)). У пациентов с ГИТ могут проявляться такие симптомы как артериальный и венозный тромбоз, диссеминированное внутрисосудистое свертывание	Серпотин может содержать следовые количества гепарина. Могут наблюдаться вызванные гепарином аллергические реакции, которые могут ассоциироваться с быстрым сокращением числа тромбоцитов (гепарин-индуцированная тромбоцитопения (ГИТ)). У пациентов с ГИТ могут проявляться такие симптомы как артериальный и венозный тромбоз, диссеминированное внутрисосудистое свертывание

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
[illegible] 2024 № 15869
(Входящий МЗ №4290242)

(ДВС), пурпура, петехии и желудочно-кишечное кровотечение (мелена). При подозрении на ГИТ, следует немедленно установить уровень тромбоцитов, и, при необходимости, прекратить терапию лекарственным препаратом Сепротин. Распознавание ГИТ осложняется тем, что такие симптомы уже могут присутствовать у пациентов в острой фазе с тяжелой врожденной недостаточностью протеина С. Пациентам с ГИТ следует избегать использования гепарин-содержащих препаратов в будущем.	(ДВС), пурпура, петехии и желудочно-кишечное кровотечение (мелена). При подозрении на ГИТ, следует немедленно установить уровень тромбоцитов, и, при необходимости, прекратить терапию лекарственным препаратом Сепротин. Распознавание ГИТ осложняется тем, что такие симптомы уже могут присутствовать у пациентов в острой фазе с тяжелой врожденной недостаточностью протеина С. Пациентам с ГИТ следует избегать использования гепарин-содержащих препаратов в будущем.
Сопутствующий прием антикоагулянтов В контексте клинического опыта отмечалось несколько эпизодов кровотечения. Сопутствующий прием антикоагулянтов (таких как гепарин) может быть причиной этих эпизодов кровотечения. Однако, нельзя полностью исключить тот факт, что введение лекарственного препарата Сепротин дополнительно способствовало таким явлениям кровотечения.	Сопутствующий прием антикоагулянтов В контексте клинического опыта отмечалось несколько эпизодов кровотечения. Сопутствующий прием антикоагулянтов (таких как гепарин) может быть причиной этих эпизодов кровотечения. Однако, нельзя полностью исключить тот факт, что введение лекарственного препарата Сепротин дополнительно способствовало таким явлениям кровотечения.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 01.08.2024 № 15869
(Входящий МЗ №4290242)

Натрий Данный лекарственный препарат содержит 22,5 мг натрия на флакон, соответствуя 1,1 % рекомендованной ВОЗ максимальной суточной дозы в 2 г натрия для взрослого.	Натрий Для дозировки 500 МЕ: Данный лекарственный препарат содержит 22,5 мг натрия на флакон, соответствуя 1,1 % рекомендованной ВОЗ максимальной суточной дозы в 2 г натрия для взрослого. Для дозировки 1000 МЕ: Данный лекарственный препарат содержит 44,9 мг натрия на флакон, соответствуя 2,2% рекомендованной ВОЗ максимальной суточной дозы в 2 г натрия для взрослого.

Руководитель отдела фармаконадзора,
Россия, СНГ/ УЛФ ЕАЭС Марчук В.А.