

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

МЕЗАВАНТ

Регистрационный номер: ЛП-001297

Торговое наименование: Мезавант

Международное непатентованное наименование: месалазин

Лекарственная форма: таблетки кишечнорастворимые с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой.

Состав:

1 таблетка содержит:

Действующее вещество: месалазин 1200,0 мг.

Вспомогательные вещества: кармеллоза натрия (7MF) 11,3 мг, кармеллоза натрия (7HXF) 38,7 мг, воск карнаубский 5,0 мг, стеариновая кислота 10,0 мг, кремния диоксид коллоидный 2,0 мг, карбоксиметилкрахмал натрия (тип А) 30,0 мг, тальк 11,0 мг, магния стеарат 14,0 мг.

Оболочка таблетки: тальк 17,8 мг, метакриловой кислоты и метилметакрилата сополимер [1:1] 16,0 мг, метакриловой кислоты и метилметакрилата сополимер [1:2] 16,0 мг, триэтилцитрат 3,2 мг, титана диоксид 6,0 мг, краситель железа оксид красный 3,0 мг, макрогол 6000 1,0 мг.

Описание

Продолговатые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой красно-коричневого цвета, с гравировкой «S476» на одной стороне.

Фармакотерапевтическая группа: противовоспалительное кишечное средство.

Код АТХ: A07EC02

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Механизм действия

Месалазин – это производное 5-аминосалициловой кислоты. Механизм действия месалазина до конца не изучен, но было установлено, что препарат оказывает местное противовоспалительное действие на клетки эпителия кишечника. У пациентов с хроническим воспалительным заболеванием кишечника в слизистой оболочке усиливается синтез метаболитов арахидоновой кислоты по циклооксигеназному и липоксигеназному путям. Возможно, месалазин ослабляет воспаление путем ингибирования циклооксигеназы и угнетения синтеза простагландинов в толстой кишке. Месалазин обладает способностью угнетать активацию ядерного фактора каппа-В – NFκB и, следовательно, продукцию ключевых провоспалительных цитокинов. Недавно было выдвинуто предположение о том, что недостаточность ядерных рецепторов PPAR-γ (γ-форма рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом) может быть связана с развитием язвенного колита. Была показана эффективность агонистов рецепторов PPAR-γ при язвенном колите. Накапливаемые сведения указывают на то, что эффект месалазина может реализовываться путем воздействия на рецепторы PPAR-γ.

Фармакокинетика

Таблетка препарата Мезавант имеет ядро, содержащее 1,2 г месалазина в многоматричной системе. Ядро окружено оболочкой из сополимера метакриловой кислоты и метилметакрилата, взятых в соотношениях (1:1) и (1:2); состав оболочки подобран таким образом, чтобы выделение месалазина начиналось только при достижении pH около 7.

Механизм действия месалазина до конца не изучен, но считается, что месалазин (5-АСК) оказывает местное действие, поэтому клинический эффект препарата не коррелирует с фармакокинетическими характеристиками вещества. Основным путем выведения месалазина является метаболизм до N-ацетил-5-аминосалициловой кислоты, которая фармакологически неактивна.

Всасывание

Исследования с проведением гамма-сцинтиграфии показали, что, после однократного приема здоровыми добровольцами препарата натошак в дозе 1,2 г, месалазин быстро и в неизменном виде проходит через верхние отделы желудочно-кишечного тракта. При этом выявляются следы меченого радиоактивным изотопом индикатора на всем протяжении толстой кишки, что свидетельствует о поступлении месалазина в эти отделы

желудочно-кишечного тракта. Полный распад таблетки препарата Мезавант и высвобождение месалазина наблюдалось приблизительно через 17,4 часа.

После приема препарата здоровыми добровольцами в дозе 2,4 г или 4,8 г один раз в день в течение 14 дней абсорбция месалазина составляла 21 – 22% от принятой дозы.

После однократного приема препарата здоровыми добровольцами натощак в дозе 1,2 г, 2,4 г и 4,8 г концентрация месалазина в плазме определялась через 2 часа (медиана) после приема и достигала максимального значения через 9 – 12 часов (медиана).

Фармакокинетические показатели характеризовались широкой вариабельностью между пациентами. Уровень системной экспозиции (AUC, площадь под кривой «концентрация – время») для месалазина при приеме препарата в диапазоне доз от 1,2 г до 4,8 г месалазина был пропорционален принятой дозе. Максимальная концентрация (C_{max}) месалазина в плазме в интервале доз от 1,2 г до 2,4 г повышалась приблизительно прямо пропорционально, тогда как в диапазоне доз от 2,4 г до 4,8 г месалазина - пропорционально дозе, но в меньшей степени, при этом нормализованное значение дозы на уровне 4,8 г в среднем составляет 74% от дозы, равной 2,4 г на основе среднегеометрических значений.

При фармакологическом изучении однократного и многократного приема месалазина в дозе 2,4 г и 4,8 г с обычной пищей месалазин обнаруживался в плазме крови через 4 часа, максимальная концентрация достигалась через 8 часов после однократного приема. В равновесном состоянии (которое обычно достигалось после приема препарата в течение 2 дней), накопление 5-АСК было в 1,1 и 1,4 раза выше для доз 2,4 г и 4,8 г, соответственно, чем при приеме однократной дозы.

Однократный прием месалазина в дозе 4,8 г с жирной пищей сопровождался замедлением фазы всасывания. В этих условиях месалазин обнаруживался в плазме крови примерно через 4 часа после приема. Однако пища, богатая жирами, повышала системную экспозицию месалазина (среднее значение C_{max} – на 91%, среднее значение AUC – на 16%) по сравнению с показателями натощак.

В фармакокинетическом исследовании месалазина здоровые добровольцы обоих полов (n=71, 28 молодых (18 – 35 лет), 28 пожилых (65 – 75 лет) и 15 старше 75 лет) принимали препарат месалазин в однократной дозе 4,8 г натощак. Увеличение возраста сопровождалось повышением системной экспозиции месалазина и его метаболита N-ацетил-5-аминосалициловой кислоты (расчитанной на основе AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$ и C_{max}) приблизительно в два раза, но не влияло на долю абсорбированного месалазина. Увеличение возраста сопровождалось замедлением кажущегося периода полувыведения месалазина, хотя вариабельность между пациентами была выраженной. Системное

воздействие у отдельных субъектов обратно коррелировало с функцией почек, оцениваемой по расчетному клиренсу креатинина.

Распределение

Считается, что месалазин обладает схожим профилем распределения с другими месалазин-содержащими препаратами. Месалазин имеет относительно малый объем распределения, равный примерно 18 л, что свидетельствует о минимальном системном распределении. При концентрации месалазина в плазме крови *in vitro* до 2,5 мкг/мл и концентрации N-ацетил-5-аминосалицилата до 10 мкг/мл связывание с белками плазмы составило 43% и 78-83%, соответственно.

Метаболизм

Единственным основным метаболитом месалазина является фармакологически неактивная N-ацетил-5-аминосалициловая кислота. Она образуется под действием N-ацетилтрансферазы-1 в клетках печени и цитозоле клеток слизистой оболочки кишечника.

Выведение

Абсорбированный месалазин выводится в основном почками после ацетилирования до N-ацетил-5-аминосалициловой кислоты. Тем не менее, препарат в небольшом количестве выводится почками и в неизменном виде. Менее 8% от абсорбированной дозы месалазина (абсорбируется 21-22% от принятой дозы) выводится в неизменном виде с мочой в течение 24 часов, тогда как более 13% - в виде N-ацетил-5-аминосалициловой кислоты. Кажущийся конечный период полувыведения месалазина и его основного метаболита после приема препарата в дозе 2,4 г и 4,8 г были в среднем 7-9 и 8-12 часов, соответственно.

У взрослых средняя величина почечного клиренса (CL_R) составляла 1,8 л/ч и 2,9 л/ч при однократных дозах 2,4 г и 4,8 г, соответственно, и немного выше на 14-й день многократного приема: 5,5 л/ч и 6,4 л/ч при дозах 2,4 г/сут и 4,8 г/сут. Средняя величина почечного клиренса метаболита была выше, составляя приблизительно 12-15 л/ч после однократного и многократного приема месалазина в дозе 2,4 г/сут и 4,8 г/сут. У пациентов детского возраста средняя величина почечного клиренса 5-ASA в равновесном состоянии варьировала от приблизительно 5,0 до 6,5 л/ч (83-108 мл/мин), что аналогично тому, что наблюдалось у взрослых испытуемых. Наблюдалась тенденция к снижению CL_R с увеличением дозы, и индивидуальные оценки CL_R сильно варьировали. Средняя величина CL_R N-ацетил-5-аминосалициловой кислоты варьировала от 10,0 до 16,2 л/ч (166-270 мл/мин) с тенденцией к снижению при увеличении дозы.

Особые группы пациентов

Пациенты с печеночной недостаточностью

Данных о применении месалазина у пациентов с печеночной недостаточностью нет. После однократного приема месалазина в дозе 4,8 г системная экспозиция месалазина у пожилых пациентов (старше 65 лет, со средним клиренсом креатинина 68-76 мл/мин) превосходила таковую у более молодых пациентов (18 – 35 лет, со средним клиренсом креатинина 124 мл/мин) до 2 раз.

Пациенты с почечной недостаточностью

Системная экспозиция при индивидуальном анализе обратно коррелировала с функцией почек, оцененной по клиренсу креатинина.

Пожилые пациенты

Данные фармакокинетики у пожилых людей не исследовались.

Следует учитывать потенциальное влияние на безопасное использование месалазина в клинической практике у пациентов пожилого возраста. Кроме того, у пациентов с нарушениями функции почек связанное с этим снижение скорости выведения и повышение системной концентрации месалазина может представлять собой повышенный риск развития нефротоксических нежелательных реакций (см. раздел «Особые указания»).

Пол

В различных клинических исследованиях месалазина величина AUC месалазина в плазме крови у женщин оказалась в 2 раза выше, чем у мужчин.

Раса

Основываясь на ограниченных фармакокинетических данных, фармакокинетика 5-ASA и N-ацетил-5-аминосалициловой кислоты оказывается сопоставимой у испытуемых европейского и латиноамериканского происхождения.

Показания к применению

Индукция и поддержание ремиссии по клиническим и эндоскопическим показателям у пациентов со слабым или умеренно выраженным язвенным колитом.

Противопоказания

- Гиперчувствительность к салицилатам (включая месалазин) или любому вспомогательному компоненту препарата.
- Тяжелая почечная недостаточность (скорость клубочковой фильтрации <30 мл/мин/1,73 м²).
- Тяжелая печеночная недостаточность.

- Детский возраст до 10 лет и/или масса тела 50 кг и менее (из-за отсутствия данных о безопасности и эффективности препарата у данной категории пациентов).

С осторожностью

- Почечная недостаточность легкой или средней степени тяжести.
- Печеночная недостаточность легкой или средней степени тяжести.
- Хроническое нарушение функции легких (бронхиальная астма).
- Заболевания, предрасполагающие к развитию мио- или перикардита.
- Препарат с осторожностью назначают пациентам, имеющим аллергию на сульфасалазин, из-за возможной перекрестной гиперчувствительности к месалазину.
- Сопутствующие поражения кожи, такие как атопический дерматит и атопическая экзема, которые предрасполагают к более тяжелым реакциям фотосенсибилизации.
- Органическая или функциональная обструкция верхних отделов желудочно-кишечного тракта может замедлить начало действия препарата.
- Беременность, период грудного вскармливания.

Применение во время беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Опыт применения месалазина у беременных женщин ограничен. Месалазин проникает через плацентарный барьер, но концентрация вещества у плода значительно ниже, чем у взрослых при применении в терапевтических дозах. Исследования на животных не выявили неблагоприятного действия месалазина на течение беременности, развитие эмбриона/плода, роды или постнатальное развитие потомства.

У младенцев, матери которых во время беременности принимали месалазин, были зарегистрированы неблагоприятные последствия (в том числе нарушения показателей крови, таких как лейкопения, тромбоцитопения и анемия).

Мезавант следует применять во время беременности, только если возможная польза для матери превышает потенциальный риск для плода. Следует соблюдать осторожность при приеме высоких доз препарата.

Период грудного вскармливания

Месалазин выделяется в грудное молоко в небольшом количестве, а метаболит N-ацетил-5-аминосалициловая кислота – в более высокой концентрации. В период грудного вскармливания месалазин следует применять с осторожностью и только в том случае, если возможная польза для матери превышает потенциальный риск для ребенка. Сообщалось о

случаях спорадической острой диареи у младенцев, матери которых во время грудного вскармливания принимали месалазин.

Фертильность

Имеющиеся данные не свидетельствуют о стойком влиянии месалазина на фертильность мужчин.

Способ применения и дозы

Препарат Мезавант предназначен для приема внутрь 1 раз в день во время еды. Таблетки нельзя раздавливать или разжевывать, их следует глотать целиком.

Взрослые, включая пожилых (старше 65 лет)

Индукция ремиссии: 2,4 г – 4,8 г (2 – 4 таблетки) 1 раз в день. Максимальная суточная доза 4,8 г рекомендуется пациентам, у которых минимальная доза оказалась неэффективна. При приеме максимальной дозы (4,8 г/сут) эффект лечения следует оценивать через 8 недель.

Поддержание ремиссии: 2,4 г (2 таблетки) 1 раз в день.

Дети и подростки (в возрасте 10 лет и старше, с массой тела более 50 кг):

Индукция ремиссии (первые 8 недель): 2,4 г – 4,8 г (2 – 4 таблетки) 1 раз в день.

Поддержание ремиссии: 2,4 г (2 таблетки) 1 раз в день.

Месалазин таблетки 1,2 г не должен применяться у детей с массой тела 50 кг и менее, и возраста менее 10 лет, из-за отсутствия данных о безопасности и эффективности.

Пациенты с печеночной и/или почечной недостаточностью

Специальных исследований применения месалазина у пациентов с печеночной или почечной недостаточностью не проводилось (см. разделы «Противопоказания», «С осторожностью», «Особые указания»).

Побочное действие

Наиболее частыми нежелательными реакциями (НР), зарегистрированными в ходе клинических исследований препарата Мезавант у 3611 пациентов, были колит (включая язвенный колит, 5,8%), боль в животе (4,9%), головная боль (4,5%), изменения показателей функциональных проб печени (2,1%), диарея (2,0%) и тошнота (1,9%).

Профиль безопасности в популяции пациентов детского возраста согласуется с профилем безопасности в исследованиях у взрослых и при пострегистрационном применении. Нежелательные реакции, перечисленные ниже, представлены по классификации в соответствии с поражением органов и систем органов (MEDDRA) и частоте: очень часто (\geq

1/10); часто ($\geq 1/100 - < 1/10$); нечасто ($\geq 1/1,000 - < 1/100$); редко ($\geq 1/10,000 - < 1/1,000$); частота неизвестна (частота не может быть оценена по имеющимся данным).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

нечасто: *тромбоцитопения

редко: *агранулоцитоз

частота неизвестна: *апластическая анемия, *лейкопения, *нейтропения, *панцитопения

Нарушения со стороны иммунной системы

нечасто: отек лица

частота неизвестна: *гиперчувствительность, анафилактический шок, ангионевротический отек, синдром Стивенса-Джонсона (SJS), лекарственная сыпь, сопровождающаяся эозинофилией и системными проявлениями (DRESS), токсический эпидермальный некролиз (TEN)

Нарушения со стороны нервной системы

часто: *головная боль

нечасто: головокружение, сонливость, тремор

частота неизвестна: повышение внутричерепного давления, нейропатия

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта

нечасто: боль в ухе

Нарушения со стороны сердца

нечасто: тахикардия

частота неизвестна: *миокардит, *перикардит

Нарушения со стороны сосудов

часто: гипертензия

нечасто: гипотензия

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

нечасто: *фаринголарингеальная боль

частота неизвестна: пневмонит гиперчувствительности (включая интерстициальный пневмонит, аллергический альвеолит, эозинофильный пневмонит), бронхоспазм, плеврит

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

часто: вздутие живота, *боль в животе, колит, *диарея, диспепсия, рвота, метеоризм, тошнота

нечасто: панкреатит, полип прямой кишки

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

часто: *изменения показателей функциональных проб печени (например, аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, билирубина)

частота неизвестна: гепатит, гепатотоксичность, холелитиаз

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

часто: кожный зуд, *кожная сыпь

нечасто: акне, алопеция, крапивница

редко: фотосенсибилизация

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани

часто: артралгия, боль в спине

нечасто: миалгия

частота неизвестна: синдром СКВ, волчаночно-подобный синдром

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

редко: *почечная недостаточность

частота неизвестна: *интерстициальный нефрит, *нефротический синдром, *нефролитиаз

Нарушения со стороны половых органов и молочной железы

частота неизвестна: олигоспермия (обратимая)

Общие расстройства и нарушения в месте введения

часто: астения, слабость, повышение температуры тела*

*См. «Особые указания»

Описание отдельных нежелательных реакций:

Повышение внутричерепного давления

При применении месалазина были зарегистрированы случаи повышения внутричерепного давления с отеком диска зрительного нерва (идиопатическая внутричерепная гипертензия или доброкачественная внутричерепная гипертензия). В случае несвоевременной диагностики это состояние может привести к сужению полей зрения и стойкой утрате зрения. При развитии этого синдрома, по возможности, прием месалазина необходимо прекратить.

Фотосенсибилизация

Сообщается о более тяжелых реакциях у пациентов с уже существующими кожными заболеваниями, такими как атопический дерматит и атопическая экзема.

Передозировка

Препарат Мезавант – это аминсалицилат; признаки интоксикации салицилатами включают шум в ушах, вертиго, головную боль, спутанность сознания, сонливость, отек легких, дегидратацию, как результат повышенного потоотделения, рвоты и диареи,

гипервентиляцию, гипогликемию, нарушение электролитного баланса и рН крови, гипертермию.

При острой передозировке необходимо применять стандартные методы лечения интоксикации салицилатами. Нарушение водно-электролитного баланса следует корректировать путем соответствующей внутривенной терапии. Следует поддерживать адекватную функцию почек.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Исследования у взрослых здоровых добровольцев не выявили клинически значимых взаимодействий месалазина с 4 наиболее часто используемыми противомикробными препаратами (амоксциллином, ципрофлоксацином, метронидазолом и сульфаметоксазолом).

Тем не менее, имеются данные о взаимодействии месалазин-содержащих препаратов со следующими лекарственными средствами:

- Рекомендуется с осторожностью применять месалазин одновременно с препаратами, оказывающими нефротоксическое действие, в том числе с нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) и азатиоприном, так как при этом может повышаться риск развития неблагоприятных явлений со стороны почек.
- Месалазин ингибирует активность тиопуринометилтрансферазы. Рекомендуется с осторожностью применять месалазин одновременно с азатиоприном или 6-меркаптопурином и/или любыми другими лекарственными препаратами, которые являются причиной возникновения миелотоксичности, так как это может повысить риск нарушения клеточного состава крови, вызвать недостаточность костного мозга и связанные с этим осложнения.
- Применение антикоагулянтов кумаринового ряда, например варфарина, может привести к снижению антикоагулянтной активности. Если эта комбинация необходима, следует тщательно контролировать протромбиновое время.

Особые указания

Тяжелые кожные нежелательные реакции

Сообщалось о появлении тяжелых кожных нежелательных реакций (ТКНР), включая синдром Стивенса – Джонсона (ССД) и токсический эпидермальный некролиз (ТЭН), в связи с лечением месалазином. Следует отменить прием месалазина при первом появлении признаков и симптомов тяжелых кожных реакций, например, кожной сыпи, повреждений слизистых оболочек или любых других признаков гиперчувствительности.

Почечная или печеночная недостаточность

Описаны случаи нарушения функции почек, включая развитие нефропатии с минимальными изменениями, острого/хронического интерстициального нефрита и почечной недостаточности при применении препаратов, содержащих месалазин или являющихся пролекарствами месалазина. Пациентам с установленным нарушением функции почек от легкой до умеренной степени следует соблюдать осторожность при приеме препарата. Всем пациентам рекомендуется пройти исследование функции почек перед началом лечения и затем повторять его не менее 2-х раз в год в ходе лечения.

Нарушение функции легких

Пациенты с хроническим нарушением функции легких, особенно с астмой, подвержены риску реакций гиперчувствительности и должны находиться под тщательным наблюдением.

Патологические изменения состава крови (дискразия крови)

Дискразия крови после лечения месалазином наблюдалась редко. Если у пациента развиваются необъяснимые кровотечения, синяки, пурпура, анемия, лихорадка или боль в горле, необходимо провести гематологическое исследование. Если есть подозрение дискразии крови, лечение следует прекратить.

Реакции гиперчувствительности со стороны сердца

При применении препарата Мезавант или других препаратов, содержащих месалазин, были описаны редкие случаи реакций гиперчувствительности со стороны сердца (миокардит и перикардит). Следует с осторожностью назначать этот препарат пациентам с заболеваниями, предрасполагающими к развитию миокардита или перикардита. При подозрении на такую реакцию гиперчувствительности нельзя повторно применять препараты, содержащие месалазин.

Синдром острой непереносимости

Применение месалазина связывают с развитием синдрома острой непереносимости, который в некоторых случаях трудно отличить от обострения воспалительного заболевания кишечника. Хотя частота этого явления точно не установлена, в контролируемых клинических исследованиях месалазина или сульфасалазина она составляла 3%. Симптомы включают спазмы в животе, острую боль в животе, диарею с примесью крови, иногда повышение температуры, головную боль и сыпь. При подозрении на развитие синдрома острой непереносимости следует немедленно отменить препарат, содержащий месалазин, и не возобновлять его применение.

Нарушение функции печени

Сообщалось о повышении уровня ферментов печени у пациентов, принимавших препараты, содержащие месалазин. Рекомендуется с осторожностью принимать месалазин пациентам с нарушением функции печени.

Аллергия на сульфасалазин

Следует соблюдать осторожность при лечении пациентов с аллергией на сульфасалазин из-за потенциального риска реакций перекрестной чувствительности между сульфасалазином и месалазином.

Непроходимость верхних отделов желудочно-кишечного тракта

Органическая или функциональная непроходимость верхних отделов желудочно-кишечного тракта может замедлять развитие эффекта препарата.

Содержание натрия

Препарат содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) в максимальной рекомендованной дозе (4 таблетки), что может трактоваться как «не содержит натрия».

Нефролитиаз

Сообщалось о случаях нефролитиаза при применении месалазина, в том числе камней со стопроцентным содержанием месалазина. Во время лечения рекомендуется обеспечить адекватное потребление жидкости.

Взаимодействие с результатами лабораторных тестов

Применение месалазина может приводить к ложному результату анализа, показывающему повышенное содержание норметанефрина в моче. Такие результаты возможны при применении жидкостной хроматографии с электрохимической детекцией из-за сходства хроматограмм норметанефрина и основного метаболита месалазина – N-ацетил-5-аминосалициловой кислоты (N-Ас-5-АСА). Поэтому для определения содержания норметанефрина в моче должен использоваться альтернативный селективный метод.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Исследований влияния месалазина на способность управлять транспортными средствами и движущимися механизмами не проводилось. Считается, что месалазин не оказывает влияние на эту способность. Однако, пациенты должны быть предупреждены о возможности развития головокружения и сонливости на фоне применения препарата. При появлении описанных нежелательных явлений следует воздержаться от выполнения указанных видов деятельности.

Форма выпуска

Таблетки кишечнорастворимые с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой, 1,2 г.

По 12 таблеток в блистер из полиамида/алюминия/ПВХ, покрытый алюминиевой фольгой.
По 5 блистеров вместе с инструкцией по применению в картонную пачку.

Условия хранения

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °С.
Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.
Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель (все стадии):

Космо С.п.А., Италия / Cosmo S.p.A., Italy
Via C. Colombo, 1, 20045, Lainate, (MI), Italy

Владелец регистрационного удостоверения:

Шайер Фармасьютикалс Айерленд Лимитед, Ирландия / Shire Pharmaceuticals Ireland Limited, Ireland
Block 2 & 3, Miesian Plaza, 50-58 Baggot Street Lower, Dublin 2, D02 Y754, Ireland

Организация, принимающая претензии потребителя:

ООО «ТакEDA Фармасьютикалс»
119048 Москва, ул. Усачева, д. 2, стр. 1;
Телефон: +7 (495) 933 55 11;
Факс: +7 (495) 502 16 25;
Электронная почта: russia@takeda.com;
Адрес в интернете: www.takeda.com/ru-ru

Руководитель отдела фармаконадзора,
Россия, СНГ / УЛФ ЕАЭС

Руководитель группы по регистрации



Марчук В.А.

Пыленко В.И.