

## **УТВЕРЖДЕНА**

Приказом Председателя  
РГУ «Комитет медицинского и  
фармацевтического контроля  
Министерства здравоохранения  
Республики Казахстан»  
от «19» 11 2024 г.  
№ N081234

### **Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата (Листок-вкладыш)**

#### **Торговое наименование**

Зеффикс®

#### **Международное непатентованное название**

Ламивудин

#### **Лекарственная форма, дозировка**

Раствор для приёма внутрь, 5 мг/мл.

#### **Фармакотерапевтическая группа**

Противоинфекционные препараты для системного использования. Противовирусные средства для системного применения. Противовирусные препараты прямого действия. Нуклеозидные и нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы. Ламивудин.

Код АТХ: J05AF05

#### **Показания к применению**

- хронический компенсированный гепатит В у взрослых с доказанной вирусной репликацией, стойко повышенным уровнем аланинаминотрансферазы (АЛТ) и гистологическим подтверждением активного печеночного воспаления и/или фиброза. Начало лечения препаратом Зеффикс® должно рассматриваться только в случае, когда применение другого противовирусного средства с высоким генетическим барьером не доступно или не приемлемо.

- хронический декомпенсированный гепатит В у взрослых в комбинации со вторым препаратом без перекрестной резистентности к ламивудину.

#### **Перечень сведений, необходимых до начала применения**

##### ***Противопоказания***

- известная гиперчувствительность к ламивудину или к любому другому компоненту препарата

##### ***Необходимые меры предосторожности при применении***

*Обострения гепатита*

### *Обострение во время лечения*

Спонтанные обострения при хроническом гепатите В встречаются относительно часто и характеризуются кратковременными повышениями АЛТ в сыворотке крови. После начала противовирусной терапии, АЛТ в сыворотке крови может увеличиться у некоторых пациентов по мере снижения уровня ДНК ВГВ в сыворотке крови. У пациентов с компенсированным заболеванием печени, подобное увеличение уровня АЛТ в сыворотке крови, как правило, не сопровождается повышением концентрации билирубина в сыворотке или признаками печеночной декомпенсации. Вирусные субпопуляции ВГВ с пониженной чувствительностью к ламивудину (YMDD-мутация ВГВ) были установлены во время длительной терапии. У некоторых пациентов развитие YMDD-мутации ВГВ может привести к обострению гепатита, выявляемого, прежде всего, через повышение уровня АЛТ в сыворотке крови и повторного появления ДНК ВГВ. У пациентов с YMDD-мутацией ВГВ следует рассмотреть применение комбинации с альтернативным средством без перекрестной резистентности к ламивудину, основываясь на терапевтических рекомендациях.

### *Обострение после прекращения лечения*

Обострение гепатита наблюдается у пациентов, которые прекратили лечение гепатита В, и обычно обнаруживается повторным повышением уровня АЛТ в сыворотке крови и повторным появлением ДНК ВГВ. В контролируемых исследованиях III фазы без последующего активного лечения, повышенный уровень АЛТ после терапии (больше, чем в 3 раза) чаще встречался у пациентов, получавших ламивудин (21%), по сравнению с пациентами, получавшими плацебо (8%). Однако, доля пациентов, у которых после лечения отмечалось повышение уровня билирубина, была низкой и одинаковой в обеих группах. У пациентов, получавших ламивудин, большинство случаев повышения АЛТ, в период после терапии, отмечено на 8-12 неделе после прекращения лечения. Большинство явлений не требовали лечения, однако наблюдалось несколько смертельных исходов. При прекращении приема препарата Зеффикс®, пациенты должны периодически проходить клинический контроль и контролировать биохимический анализ крови для оценки функции печени (уровень АЛТ и билирубина) в течении не менее 4 месяцев, а затем в соответствии с клиническими показаниями.

### *Обострение у пациентов с декомпенсированным циррозом печени*

Реципиенты трансплантата и пациенты с декомпенсированным циррозом подвержены высокому риску активной вирусной репликации. В связи с пограничной функцией печени у данных пациентов, реактивация гепатита после прекращения приема ламивудина или потери его эффективности во время лечения, может вызвать декомпенсацию тяжелой степени, и даже со смертельным исходом. У таких пациентов следует наблюдать клинические, вирусологические и серологические показатели, связанные с гепатитом В, функцию печени и почек, и противовирусный ответ во время

лечения (каждый месяц), а если терапия была прекращена по любой причине – не менее 6 месяцев после лечения. Лабораторные показатели, подлежащие контролю, должны включать (как минимум) АЛТ в сыворотке крови, билирубин, альбумин, азот мочевины крови, креатинин и вирусологический статус: антиген/антитело ВГВ и концентрации ДНК ВГВ в сыворотке, по возможности. Пациентов с признаками печеночной недостаточности во время или после лечения, при необходимости, следует контролировать чаще.

Недостаточно данных о преимуществах повторной терапии ламивудином пациентов с подтвержденными признаками рецидивирующего гепатита после проведенного лечения.

#### *Митохондриальная дисфункция*

Было показано, что аналоги нуклеозидов и нуклеотидов в условиях *in vitro* и *in vivo* вызывают разную степень митохондриального повреждения. Сообщалось о митохондриальной дисфункции у детей грудного возраста, подвергшихся внутриутробному и/или постнатальному воздействию аналогов нуклеозидов. Основные нежелательные явления включают: гематологические нарушения (анемия, нейтропения), нарушения метаболизма (гиперлипаземия). Сообщалось о некоторых поздних неврологических нарушениях (артериальная гипертензия, судороги, патологическое поведение). Неврологические нарушения могут быть временными или постоянными. Любой ребенок, подвергшийся внутриутробному воздействию аналогов нуклеозидов и нуклеотидов, должен проходить клиническое и лабораторное наблюдение и должен быть полностью обследован на наличие возможной митохондриальной дисфункции в случае если имеются соответствующие признаки или симптомы.

#### *Дети*

Ламивудин назначали детям (2 года и старше) и подросткам с компенсированным хроническим гепатитом В. Однако из-за ограниченности данных назначение ламивудина этой группе пациентов в настоящее время не рекомендуется (см. раздел 5.1).

#### *Дельта-гепатит и гепатит С*

Эффективность ламивудина у пациентов, ко-инфицированных гепатитом дельта или гепатитом С не установлена, поэтому рекомендуется соблюдать осторожность.

#### *Иммуносупрессивная терапия*

Данные об использовании ламивудина у HBeAg-негативных (Pre Core мутант) пациентов и у пациентов, получавших одновременно иммуносупрессивный режим лечения, в том числе химиотерапию при раке, носят ограниченный характер. Следует с осторожностью применять ламивудин у данных пациентов.

#### *Контроль*

Во время лечения препаратом Зеффикс® пациенты должны проходить регулярное обследование. Уровень АЛТ в сыворотке крови и ДНК ВГВ

следует проверять с 3 месячным интервалом, у HBeAg-положительных пациентов уровень концентрации HBeAg следует проверять каждые 6 месяцев.

#### *Ко-инфекция ВИЧ*

Для лечения пациентов, ко-инфицированных ВИЧ, которые получают в настоящее время, или планируют начать лечение ламивудином или комбинацией ламивудин-зидовудин, следует сохранить дозу ламивудина, назначаемую для лечения ВИЧ-инфекции (обычно 150 мг/два раза в сутки в комбинации с другими антиретровирусными препаратами). У пациентов, ко-инфицированных ВИЧ, не нуждающихся в антиретровирусной терапии, существует риск мутации ВИЧ при применении только ламивудина для лечения хронического гепатита В.

#### *Передача гепатита В*

Отсутствует информация о передаче вируса гепатита В от матери к плоду у беременных женщин, получающих лечение ламивудином. Следует придерживаться стандартных рекомендуемых процедур для иммунизации против вируса гепатита В у детей.

Пациенты должны быть осведомлены об отсутствии доказательств того, что терапия ламивудином снижает риск передачи вируса гепатита В другим людям, поэтому им необходимо продолжать соблюдать соответствующие меры предосторожности.

Инфекция гепатита В передается половым путем от инфицированного человека или путем передачи инфицированной крови (например, при совместном использовании игл для инъекций). Пациентов необходимо предупредить о том, что лечение Зеффикс® не снижает риск передачи гепатита В другим людям и поэтому необходимо соблюдать соответствующие меры предосторожности.

#### *Взаимодействие с другими лекарственными препаратами*

Препарат Зеффикс® нельзя принимать вместе с другими лекарственными препаратами, содержащими ламивудин или эмтрицитабин.

Не рекомендуется одновременный прием ламивудина и кладрибина.

#### ***Взаимодействия с другими лекарственными препаратами***

Исследования взаимодействия проводились только у взрослых.

Вероятность метаболических взаимодействий низкая в связи с ограниченным метаболизмом и связыванием с белками плазмы, а также почти полным выведением почками в неизменном виде.

Ламивудин преимущественно выводится путем активной почечной секреции через систему транспорта органических катионов. Следует учитывать возможность взаимодействия с другими принимаемыми одновременно лекарственными препаратами, особенно если основным механизмом их выведения является активная почечная секреция через систему транспорта органических катионов, например, с триметопримом. Другие лекарственные препараты (например, ранитидин, циметидин) лишь

частично выводятся из организма с помощью указанного механизма и, как было показано, не взаимодействуют с ламивудином.

Препараты, которые выводятся преимущественно посредством активного транспорта органических анионов или путем клубочковой фильтрации, видимо, не вступают в клинически значимые взаимодействия с ламивудином. Прием триметоприма / сульфаметоксазола в дозе 160 мг/800 мг повысил концентрацию ламивудина в плазме крови приблизительно на 40%. Ламивудин не оказывал влияния на фармакокинетику триметоприма или сульфаметоксазола. Однако, не требуется коррекция дозы при отсутствии у пациента почечной недостаточности.

Наблюдалось умеренное увеличение  $C_{max}$  зидовудина (28%) при одновременном приеме с ламивудином, однако при этом общая концентрация AUC существенно не изменилась. Зидовудин не оказывал влияния на фармакокинетику ламивудина.

Отсутствует фармакокинетическое взаимодействие ламивудина с альфа-интерфероном, при одновременном применении этих двух лекарственных препаратов. Не наблюдалось клинически значимых нежелательных взаимодействий у пациентов, одновременно принимающих ламивудин с широко используемыми иммунодепрессантами (например, циклоспорин А). Однако формальные исследования такого взаимодействия не проводились.

#### *Эмтрицитабин*

Ламивудин может ингибировать внутриклеточное фосфорилирование эмтрицитабина при одновременном применении двух лекарственных препаратов. Ламивудин не рекомендуется применять в комбинации с эмтрицитабином.

Из-за сходства препарат Зеффикс<sup>®</sup> не следует принимать одновременно с другими аналогами цитидина, такими как эмтрицитабин. Более того, препарат Зеффикс<sup>®</sup> не следует принимать с другими лекарственными препаратами, содержащими ламивудин.

#### *Кладрибин*

*In vitro*, ламивудин ингибирует внутриклеточное фосфорилирование кладрибина, что ведет к потенциальному риску потери эффективности кладрибина в случае комбинации в клинических условиях. Некоторые клинические данные также подтверждают возможное взаимодействие ламивудина с кладрибином. Поэтому одновременный прием ламивудина с кладрибином не рекомендуется.

#### *Сорбитол*

Одновременное применение раствора сорбитола (3.2 г, 10.2 г, 13.4 г) с однократной дозой ламивудина 300 мг (суточная доза для взрослых) в форме раствора для приема внутрь у взрослых приводило к дозозависимому снижению концентрации ламивудина ( $AUC_{\infty}$ ) на 14%, 32% и 36% и значению  $C_{max}$  ламивудина на 28%, 52% и 55%. По возможности следует избегать одновременного длительного применения препарата Зеффикс<sup>®</sup> и лекарственных препаратов, содержащих сорбитол

или другие многоатомные спирты осмотического действия или моносахаридные спирты (например, ксилит, маннит, лактит, мальтит). Следует рассмотреть возможность более частого контроля вирусной нагрузки ВИЧ, если невозможно избежать длительного одновременного применения этих препаратов.

### ***Специальные предупреждения***

#### ***Применение в педиатрии***

Ламивудин назначался детям (в возрасте от 2 лет и старше) и подросткам с компенсированным хроническим гепатитом В. Однако из-за ограниченности данных применение ламивудина в этой группе пациентов в настоящее время не рекомендуется.

#### ***Вспомогательные вещества***

Раствор для приема внутрь Зеффикс содержит метилпарагидроксибензоат и пропилпарагидроксибензоат, которые могут вызывать аллергические реакции (возможно, замедленного типа), так же препарат Зеффикс содержит натрия цитрат (осторожно принимать лицам, соблюдающим бессолевую диету), пропиленгликоль (вызывает эффекты, подобные действию алкоголя), сахароза (противопоказан лицам с наследственной непереносимостью фруктозы или мальабсорбцией глюкозы-галактозы).

#### ***Беременность***

Исследования на животных с применением ламивудина показали увеличение ранней эмбриональной смертности у кроликов, но не у крыс. Было показано, что у людей ламивудин проникает через плацентарный барьер.

Имеющиеся данные по применению у женщин, полученные из реестра приема антиретровирусных препаратов беременными, содержат более 1000 исходов после воздействия в первом триместре и более 1000 исходов после воздействия во втором и третьем триместрах, которые указывают на отсутствие врожденных пороков и воздействия на плод/новорожденного. Менее 1% этих женщин получали лечение от гепатита В, большинство получали терапию ВИЧ с приемом высоких доз и других сопутствующих препаратов.

Зеффикс<sup>®</sup> можно применять во время беременности, если в этом есть клиническая необходимость.

Женщинам, которые забеременели во время лечения ламивудином, следует иметь в виду возможность рецидива гепатита при прекращении приема ламивудина.

#### ***Период лактации***

Основываясь на парах более чем 200 матерей с детьми, получавших лечение от ВИЧ, концентрация ламивудина в сыворотке крови ребенка при грудном вскармливании, была очень низкой (менее 4 % сывороточной концентрации матери) и постепенно снижалась при грудном вскармливании младенцев, достигших 24 недельного возраста. Очень низкое количество ламивудина попадает при вскармливании младенцу, и поэтому, скорее всего, приведет к экспозиции, оказывающих

субоптимальный противовирусный эффект. Гепатит В у матери не является противопоказанием для грудного вскармливания, если новорожденному назначают адекватную профилактику гепатита В при рождении, более того, отсутствуют доказательства того, что низкая концентрация ламивудина в грудном молоке приводит к нежелательным реакциям у грудных детей. Таким образом, грудное вскармливание может рассматриваться у кормящих матерей, получающих ламивудин от гепатита В, в том случае, если ожидаемая польза для матери значительно превышает возможный риск для плода. Если существует возможность передачи ВГВ от матери, несмотря на адекватную профилактику, следует рассмотреть вопрос о прекращении грудного вскармливания для снижения риска возникновения резистентности к ламивудину у ребенка.

#### *Фертильность*

Репродуктивные исследования на животных не показали влияния на мужскую или женскую фертильность (см. раздел 5.3).

#### *Митохондриальная дисфункция*

Было показано, что аналоги нуклеозидов и нуклеотидов в условиях *in vitro* и *in vivo* вызывают разную степень митохондриального повреждения. Сообщалось о митохондриальной дисфункции у детей грудного возраста, подвергшихся внутриутробному и/или постнатальному воздействию аналогов нуклеозидов.

#### **Влияние на способность управлять транспортными средствами и потенциально опасными механизмами**

Пациенты должны быть проинформированы о том, что во время применения ламивудина наблюдается недомогание и усталость. При рассмотрении способности пациента управлять автомобилем или работать с механизмами следует учитывать клиническое состояние пациента и профиль нежелательных реакций ламивудина.

#### **Рекомендации по применению**

Терапия препаратом Зеффикс® должна назначаться врачом, имеющим опыт лечения хронического гепатита В.

#### *Взрослые*

Рекомендуемая дозировка препарата Зеффикс® составляет 100 мг один раз в сутки.

У пациентов с декомпенсированным заболеванием печени, ламивудин должен всегда применяться в комбинации с вторым средством без перекрестной резистентности к ламивудину для снижения риска резистентности и для достижения быстрой вирусной супрессии.

#### Особые группы пациентов

##### *Пациенты с почечной недостаточностью*

Концентрация ламивудина в сыворотке (AUC) увеличивается у пациентов с почечной недостаточностью от умеренной до тяжелой степени тяжести, вследствие снижения почечного клиренса. Следовательно, следует уменьшить дозу препарата для пациентов с клиренсом креатинина <50

мл/мин. Если требуется доза меньше 100 мг в сутки, следует применять препарат Зеффикс® в виде раствора для приема внутрь (см. ниже таблицу 1).

Таблица 1: Дозировка препарата Зеффикс® у пациентов с сниженным почечным клиренсом

<b>Клиренс креатинина, мл/мин</b>	<b>Первая доза Зеффикс®, раствора для приема внутрь*</b>	<b>Поддерживающая доза, 1 раз в сутки</b>
от 30 до <50	20 мл (100 мг)	10 мл (50 мг)
от 15 до <30	20 мл (100 мг)	5 мл (25 мг)
от 5 до < 15	7 мл (35 мг)	3 мл (15 мг)
<5	7 мл (35 мг)	2 мл (10 мг)

\*Зеффикс®, раствор для приема внутрь, содержащий 5 мг/мл ламивудина.

Имеющиеся данные о пациентах, находящихся на непрерывном гемодиализе (сеансы диализа 2–3 раза в неделю продолжительностью 4 часа и менее) показывают, что после первоначального снижения дозы препарата ламивудина в соответствии с клиренсом креатинина пациента, в дальнейшем не требуется дополнительной коррекции дозы на протяжении всего периода гемодиализа.

#### *Пациенты с печеночной недостаточностью*

Данные, полученные у пациентов с печеночной недостаточностью, включая пациентов с терминальной стадией заболевания печени, ожидающих трансплантацию, показывают, что фармакокинетика ламивудина не оказывает значительного влияния на нарушения функций печени. На основе этих данных, не требуется коррекции дозы ламивудина у пациентов с печеночной недостаточностью, если она не сопровождается почечной недостаточностью.

#### *Пациенты пожилого возраста*

У пожилых пациентов, нормальный режим старения, сопровождающийся снижением функции почек, не оказывает клинически значимого влияния на интенсивность воздействия ламивудина, за исключением пациентов с клиренсом креатинина <50 мл/мин.

#### *Дети*

Безопасность и эффективность применения препарата Зеффикс® у детей грудного и более старшего возраста, также подростков в возрасте до 18 лет не установлена. Доступные в настоящее время данные, описанные в разделе фармакокинетика и фармакодинамика, не следует рассматривать в качестве рекомендаций по дозировке.

#### *Метод и путь введения*

Только для приема внутрь.

Препарат Зеффикс® можно принимать независимо от приема пищи.

#### *Длительность лечения*

Оптимальная продолжительность лечения не установлена.



- У пациентов с HBeAg позитивным хроническим гепатитом В (ХГВ) без цирроза, лечение должно продолжаться в течение не менее 6-12 месяцев после подтверждения сероконверсии HBeAg (исчезновение HBeAg и ДНК вируса гепатита В (ВГВ), появление антител к HBeAb), чтобы ограничить риск рецидива вируса, или до сероконверсии HBsAg, или потери эффективности. Уровни АЛТ и ДНК вируса гепатита В (ВГВ) в сыворотке крови должны регулярно отслеживаться после прекращения лечения для выявления любого позднего вирусологического рецидива.
- У пациентов с HBeAg негативным ХГВ (Pre Core мутант) без цирроза, лечение следует назначать минимум до сероконверсии HBs или подтверждения потери эффективности. При длительном лечении рекомендуется проводить регулярную переоценку для подтверждения того, что выбранная терапия подходит пациенту.
- Пациентам с декомпенсированным заболеванием печени или циррозом и реципиентам пересаженной печени, не рекомендуется прекращать лечение. После прекращения приема ламивудина, пациенты должны периодически проверяться на предмет выявления рецидивирующего гепатита.

#### *Клиническая резистентность*

У пациентов с HBeAg-позитивным или HBeAg-негативным ХГВ, развитие YMDD (аспартат-аспартат-метионин-тирозин) мутации ВГВ может привести к пониженному терапевтическому ответу на ламивудин, на что указывают повышенные уровни ДНК ВГВ и АЛТ по сравнению с уровнями, установленными до лечения. Для снижения риска развития резистентности у пациентов, получающих ламивудин в качестве монотерапии, основываясь на терапевтических рекомендациях следует рассмотреть переход на альтернативное средство без перекрестной резистентности к ламивудину или применение такого средства в комбинации с ламивудином, если ДНК ВГВ в сыворотке определяется на момент или после 24 недель лечения.

Для лечения пациентов, ко-инфицированных ВИЧ, которые получают в настоящее время, или планируют начать лечение ламивудином или комбинацией ламивудин-зидовудин, следует сохранить дозу ламивудина, назначаемую для лечения ВИЧ-инфекции (обычно 150 мг/два раза в сутки в комбинации с другими антиретровирусными препаратами).

#### ***Меры, которые необходимо принять в случае передозировки***

*Симптомы:* данные по острой передозировке у людей ограничены. Специфических симптомов и признаков передозировки нет. Смертельных случаев зафиксировано не было и пациенты выздоровели.

*Лечение:* рекомендуется контролировать состояние пациента и проводить стандартную поддерживающую терапию. Для выведения препарата Зеффикс® возможно применение непрерывного гемодиализа, однако специальных исследований не проводилось.

### ***Рекомендации по обращению за консультацией к медицинскому работнику для разъяснения способа применения лекарственного препарата***

При наличии вопросов по применению препарата, обратитесь к лечащему врачу.

### **Описание нежелательных реакций, которые проявляются при стандартном применении ЛП и меры, которые следует принять в этом случае**

Частота побочных реакций и отклонений лабораторных показателей (за исключением повышения уровня АЛТ и КФК, см. ниже) была одинаковой у пациентов, получавших плацебо и ламивудин.

Наиболее частыми нежелательными реакциями являются: недомогание и усталость, инфекции дыхательных путей, дискомфорт в горле и миндалинах, головная боль, дискомфорт и боль в животе, тошнота, рвота и диарея.

Ниже перечислены нежелательные реакции в зависимости от системно-органного класса и частоты их возникновения. Приведенная классификация частоты относится только к тем нежелательным реакциям, которые, по крайней мере, могут иметь причинную связь с ламивудином..

Категории частоты побочных реакций в основном основаны на опыте клинических испытаний, включающих в общей сложности 1171 пациента с хроническим гепатитом В, получавших ламивудин в дозе 100 мг.

#### *Очень часто*

- повышение АЛТ

#### *Часто*

- сыпь, зуд
- повышение КФК
- мышечные нарушения, включая миалгию и судороги

#### *Редко*

- ангионевротический отек

#### *Очень редко*

- молочнокислый ацидоз

#### *Неизвестно*

- тромбоцитопения
- рабдомиолиз.

#### Дети

На основании ограниченных данных у детей в возрасте от 2 до 17 лет не было установлено новых проблем безопасности по сравнению со взрослыми.

#### Описание отдельных нежелательных реакций

У пациентов с ВИЧ-инфекцией были зарегистрированы случаи панкреатита и периферической невропатии (или парестезии). Не установлено различий в частоте этих событий у пациентов с хроническим гепатитом В, получавших плацебо и ламивудин.

**При возникновении нежелательных лекарственных реакций обращаться к медицинскому работнику, фармацевтическому работнику или напрямую в информационную базу данных по нежелательным реакциям (действиям) на лекарственные препараты, включая сообщения о неэффективности лекарственных препаратов РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан**  
<http://www.ndda.kz>

#### **Дополнительные сведения**

##### ***Состав лекарственного препарата***

1 мл раствора содержит

*активное вещество* - ламивудин 5 мг,

*вспомогательные вещества*: сахароза, пропиленгликоль, натрия цитрат, кислота лимонная безводная, метилпарагидроксибензоат, пропилпарагидроксибензоат, ароматизатор искусственный клубничный (57.883/АР 05.51), ароматизатор искусственный банановый (050218 ВР0551), кислота хлороводородная разбавленная/раствор натрия гидроксида, вода очищенная.

##### ***Описание внешнего вида, запаха, вкуса***

Прозрачный раствор от бесцветного до бледно-желтого цвета с фруктовым запахом

#### **Форма выпуска и упаковка**

По 240 мл во флаконы из полиэтилена высокой плотности с навинчивающимся колпачком, оснащенным защитой от вскрытия детьми.

По 1 флакону вместе с адаптером, дозирующим шприцом и инструкцией по медицинскому применению на казахском и русском языках помещают в пачку из картона.

#### **Срок хранения**

2 года

Период применения после первого вскрытия – 30 дней

Не применять по истечении срока годности.

#### ***Условия хранения***

Препарат следует хранить при температуре не выше 25°C.

Хранить в недоступном для детей месте!

#### **Условия отпуска из аптек**

По рецепту

#### **Сведения о производителе**

Бора Фармасьютикал Сервисес Инк., Миссисауга, Канада  
Телефон.: (416) 800-2160  
[www.ca.gsk.com](http://www.ca.gsk.com)

**Держатель регистрационного удостоверения**

Глаксо Груп Лимитед, Великобритания  
(980 Great West Road, Брентфорд, Middlesex TW8 9GS, Великобритания)  
тел.: 44-20-8047-5000  
[www.gsk.com](http://www.gsk.com)

Права на обладание товарными знаками принадлежат группе компаний GSK

**Наименование, адрес и контактные данные (телефон, факс, электронная почта) организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства**

ТОО «Registrarius»

г. Алматы, Бостандыкский район, улица Байзакова 280,  
коворкинг центр Smart Point-2, офис 29  
Тел.: +7 727 313-12-07, +7 771 888-77-11

Жалобы на качество лекарственного препарата необходимо направлять на адрес электронной почты: [QDNP.Complaints@gsk.com](mailto:QDNP.Complaints@gsk.com)

Сообщения о нежелательных реакциях необходимо направлять на адрес электронной почты: [safety\\_kz@smart-pharma.group](mailto:safety_kz@smart-pharma.group)