Эраксис



Код АТХ:

- J02AX06

Международное непатентованное название (Действующее вещество):

- Анидулафунгин

Полезные ссылки:

Цена в Яндексе Горздрав Столички Апрель
Госреестр[МНН] Википедия[МНН] Реестр ЕАЭС
РЛС VIDAL Mail.Ru Drugs.com[англ]

Форма выпуска:

Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий	**1 фл.**
анидулафунгин	100 мг

100 мл - флаконы (1) - пачки картонные.

Фармакотерапевтическая группа:

- Противомикробные, противопаразитарные и противоглистные средства

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

Анидулафунгин является полусинтетическим эхинокандином, липопептидом, синтезированным из продукта ферментации Aspergillus nidulans.

Анидулафунгин селективно ингибирует 1.3-β-D гликан синтетазу, важный компонент клеточной стенки грибов. В клетках млекопитающих 1.3-β-D гликан синтетаза отсутствует. Установлено, что анидулафунгин обладает фунгицидной активностью в отношении Candida spp., а также подавляет клеточный рост Aspergillus fumigatus.

Активность in vitro

К анидулафунгину чувствительны Candida spp., включая C. albicans, C. glabrata, C. krusei, C. parapsilosis, C. tropicalis, C. dubliniensis, C.lusitaniae и C. guilliermondii, а также Aspergillus spp., включая A. fumigatus, A. flavus, A. niger и A. terreus. Анидулафунгин активен в отношении возбудителей микозов, резистентных к противогрибковым препаратам других классов.

МПК определяли по стандартному методу CLSI M27 для дрожжей. Связь между активностью анидулафунгина in vitro и клиническим результатом не установлена.

Активность in vivo

В эксперименте анидулафунгин, введенный парентерально был эффективен в отношении Candida spp. как при нормальном, так и при нарушенном иммунитете. Лечение анидулафунгином увеличивало выживаемость, а также уменьшало вызванное Candida spp. поражение органов. В эксперименте моделировали развившиеся на фоне нейтропении диссеминированную инфекцию, вызванную C. albicans, резистентный к флуконазолу кандидоз пищевода/полости рта, вызванный C. albicans,а также резистентную к флуконазолу диссеминированную инфекцию, вызванную C. glabrata. Анидулафунгин также был эффективен при экспериментальном аспергиллезе, вызванном Aspergillus fumigatus.

Комбинация с другими противогрибковыми препаратами

Исследования in vitro показали, что анидулафунгин в комбинации с флуконазолом, итраконазолом и амфотерицином В не является антагонистом указанных препаратов в отношении штаммов Candida spp. Клиническое значение этих результатов неизвестно.

В исследованиях in vitro оценивали чувствительность Aspergillus spp. к анидулафунгину в комбинации с итраконазолом, вориконазолом и амфотерицином В. При комбинации анидулафунгина и амфотерицина В было показано отсутствие
взаимодействия между препаратами у 16 из 26 изолятов, в то время как у 18 из 26 изолятов наблюдали синергизм при комбинации анидулафунгина с итраконазолом или вориконазолом. Клиническое значение этих результатов неизвестно.

Механизмы резистентности

Поскольку для препаратов класса эхинокандинов критерии интерпретации показателей МПК неизвестны, существенное повышение МПК может свидетельствовать о потенциальной резистентности изолята. Клинические исследования изолятов не выявили повышения МПК анидулафунгина. Резистентность также не выявили ни в экспериментах in vitro,ни в исследованиях на экспериментальных моделях. Среди изолятов с повышенными значениями МПК для эхинокандинов только у одного изолята была выявлена мутация гена, кодирующего целевую 1.3-β-D-глюкан синтетазу. Таким образом, было продемонстрировано отсутствие полной перекрестной резистентности между эхинокандинами.

Фармакокинетика

Общие фармакокинетические характеристики

Анидулафунгин при однократном введении имеет линейную фармакокинетику в широком диапазоне суточных доз (от 15 мг до 130 мг).

Коэффициент вариабельности показателя AUC для здоровых добровольцев, больных и в особых группах пациентов исследования составил около 25%. Равновесное состояние достигалось в первые сутки после приема насыщающей дозы (удвоенной поддерживающей дозы).

Распределение

Анидулафунгин быстро распределяется в тканях организма (время полуабсорбции составляет около 0.5-1 ч). V_d составляет около 30-50 л, что примерно равно общему объему жидкости в организме. Анидулафунгин в значительной степени связывается с белками плазмы крови (степень связывания >99%).

Метаболизм

Метаболизм анидулафунгина в печени не установлен. Поскольку анидулафунгин не является клинически значимым субстратом, индуктором или ингибитором изоферментов цитохрома P450, маловероятно, что анидулафунгин оказывает клинически значимое влияние на метаболизм препаратов, который происходит с участием системы цитохрома P450.

При физиологических значениях температуры и pH анидулафунгин претерпевает медленную химическую деградацию, превращаясь в пептид с открытым кольцом, лишенный противогрибковой активности. Время полураспада анидулафунгина при физиологических условиях составляет приблизительно 24 ч. In vivo пептид с открытым кольцом последовательно расщепляется на другие пептиды и элиминируется, в основном, путем экскреции с желчью.

Выведение

Клиренс анидулафунгина составляет около 1 л/ч. $T_{1/2}$ составляет около 24 ч, а терминальное $T_{1/2}$ составляет 40-50 ч.

В клиническом исследовании на здоровых добровольцах с использованием единой дозы (около 88 мг) меченого радиоактивным изотопом углерода (^{14}C) анидулафунгина, установлено, что около 30% введенной дозы элиминировалось кишечником в течение 9 дней, причем доля неизмененного продукта составляла менее 10%. Менее 1% введенного меченого препарата выводилось почками. Через 6 дней после приема препарата концентрации анидулафунгина снижались ниже предела определения. Через 8 недель после приема препарата его концентрации в крови, моче и кале были пренебрежимо малы.

Особые группы пациентов

Пациенты с грибковыми инфекциями

По данным популяционного фармакокинетического анализа фармакокинетика анидулафунгина у пациентов с грибковыми инфекциями аналогична таковой у здоровых лиц. В диапазоне суточных доз от 100 мг до 200 мг и при скорости инфузии 1 мг/мин C_{max} и C_{min} составляют около 7 мг/л и 3 мг/л, соответственно, а средняя равновесная AUC - около 110 мг*ч/л.

Вес

Вес пациента практически не влияет на фармакокинетику анидулафунгина.

Пол

Концентрации анидулафунгина в плазме крови здоровых мужчин и женщин были сходными. В исследованиях с использованием нескольких доз анидулафунгина было показано, что у мужчин клиренс анидулафунгина несколько ускорен (приблизительно на 22%).

Пожилые пациенты

У пожилых людей (пациенты в возрасте ≥65 лет, средний клиренс 1.07 л/ч) по данным популяционного фармакокинетического анализа средний клиренс анидулафунгина несколько отличается от такового в других возрастных группах (пациенты в возрасте <65 лет, средний клиренс 1.22 л/ч), при этом колебания значений клиренса анидулафунгина были сходными.

Расовая принадлежность

Фармакокинетика анидулафунгина была сходной у лиц европеоидной расы, негроидной расы, а также выходцев из Азии и Латинской Америки.

ВИЧ инфицированные пациенты

Коррекция дозы у ВИЧ-инфицированных пациентов с различными типами антиретровирусной терапии не требуется.

Недостаточность функции печени

Анидулафунгин не метаболизируется в печени. Концентрация анидулафунгина в плазме крови у пациентов с печеночной недостаточностью любой степени (классы А, В и С по классификации Чайлд-Пью) не увеличивалась. Хотя у пациентов с тяжелой степенью печеночной недостаточности (класс С по классификации Чайлд-Пью) наблюдалось небольшое уменьшение AUC, оно не выходило за рамки величин у здоровых добровольцев.

Недостаточность функции почек

Анидулафунгин практически не выводится почками (клиренс <1%). В клинических исследованиях у пациентов с легкой, средней, тяжелой или терминальной стадией почечной недостаточности фармакокинетика анидулафунгина была сходной с таковой у пациентов с нормальной функцией почек. Анидулафунгин не выводится при гемодиализе и его можно применять независимо от времени проведения гемодиализа.

Дети

Фармакокинетика анидулафунгина изучалась у 24 иммуноскомпрометированных детей (от 2 до 11 лет) и подростков (от 12 до 17 лет) с симптомами нейтропении. Равновесное состояние достигалось в первые сутки после приема насыщающей дозы (или удвоенной поддерживающей дозы), а равновесные C_{max} и AUC_{ss} возрастали в дозозависимом порядке. После введения препарата в суточных поддерживающих дозах 0.75 мг/кг/сут и 1.5 мг/кг/сут детям в возрасте от 2 до 17 лет системные показатели были сопоставимы с таковыми у взрослых при введении препарата в дозах 50 мг/сут и 100 мг/сут, соответственно.

Показания к применению:

— инвазивный кандидоз, включая кандидемию;

— кандидоз пищевода.

Противопоказания:

— повышенная чувствительность к анидулафунгину или другим компонентам препарата;

— повышенная чувствительность к другим препаратам класса эхинокандинов (например, каспофунгину).

С осторожностью

Действие на печень

Лабораторные признаки нарушения функции печени наблюдали у здоровых лиц и пациентов, принимавших анидулафунгин. Значительные нарушения функции печени наблюдали у пациентов с серьезными заболеваниями, получавшими наряду с анидулафунгином сопутствующую терапию другими препаратами. Были описаны отдельные случаи тяжелой печеночной недостаточности, гепатит или обострение течения печеночной недостаточности, однако связь этих нарушений с приемом анидулафунгина не установлена. Пациенты, у которых развилась печеночная недостаточность в период терапии анидулафунгином, должны находиться под тщательным контролем, и решение о продолжении терапии анидулафунгином должно приниматься после оценки соотношения риск-польза.

Способ применения и дозы:

До начала терапии следует получить материал для посева и других лабораторных исследований (включая гистологическое исследование) для выделения и идентификации возбудителя заболевания. Лечение можно начать до получения результатов лабораторных исследований. Однако после получения этих результатов необходимо скорректировать противогрибковую терапию.

Препарат Эраксис вводят в/в. *Скорость инфузии не должна превышать 1.1 мг/мин, что эквивалентно 1.4 мл/мин для дозировки 100 мг.*

Минимальная продолжительность инфузии - 90 мин.

Инвазивный кандидоз, включая кандидемию

В первые сутки препарат Эраксис вводят однократно в дозе 200 мг, далее в дозе 100 мг/сут. Продолжительность лечения зависит от клинического ответа пациента. Противогрибковую терапию следует продолжать не менее 14 дней после исчезновения симптомов инфекции и эрадикации возбудителя.

Кандидоз пищевода

В первые сутки препарат Эраксис вводят однократно в дозе 100 мг, далее в дозе 50 мг/сут. Продолжительность лечения зависит от клинического ответа пациента и составляет не менее 14 дней, и не менее 7 дней после исчезновения симптомов инфекции. При риске рецидива кандидоза пищевода у пациентов с ВИЧ-инфекцией следует определить необходимость противорецидивной противогрибковой терапии после курса лечения анидулафунгином.

Инструкция по приготовлению раствора для инфузий

Препарат Эраксис выпускается во флаконах для однократного применения.

Препарат Эраксис следует восстанавливать водой для инъекций и затем развести только 0.9% раствором натрия хлорида для инфузий или 5% раствором глюкозы для инфузий.

ВНИМАНИЕ: Совместимость восстановленного анидулафунгина с другими препаратами для в/в введения, а также растворами, неизвестна.

Восстановление

В асептических условиях во флакон добавляют 30 мл воды для инъекций и получают раствор, содержащий анидулафунгин в концентрации около 3.33 мг/мл.

Раствор должен быть бесцветным и прозрачным и не должен содержать видимых частиц.

При обнаружении видимых частиц и/или видимого окрашивания раствор следует уничтожить.

Восстановленный раствор следует использовать в течение 1 ч.

Разведение и инфузия

В асептических условиях восстановленный раствор переносят из флакона в инфузионный пакет (или флакон), содержащий 0.9% раствор натрия хлорида для инфузий или 5% раствор глюкозы для инфузий для достижения необходимой концентрации анидулафунгина. В таблице ниже приведены необходимые объемы раствора и растворителя, а также скорость инфузий и минимальная продолжительность инфузий.

Готовый раствор для инфузий следует использовать в течение 24 ч.

Если раствор для инфузий не используется немедленно после приготовления, его следует хранить при температуре от 2 до 8°C.

Приготовление раствора для инфузии

Дозировка	Необходимый объем восстановленного раствора	Необходимый объем растворителя [A]	Полный объем инфузионного раствора [B]	Скорость инфузии	Минимальная продолжительность инфузии
100 мг	30 мл	100 мл	130 мл	1.4 мл/мин	90 мин

[A] 0.9% раствор натрия хлорида для инфузии или 5% раствор глюкозы для инфузии

[B] Концентрация раствора для инфузии составляет около 0.77 мг/мл

Недостаточность функции печени

У пациентов с легкой, средней и тяжелой степенью печеночной недостаточности (классы А, В и С по классификации Чайлд-Пью) коррекция дозы препарата Эраксис не требуется.

Недостаточность функции почек

У пациентов с любой степенью почечной недостаточности, включая пациентов, получающих гемодиализ, коррекция дозы препарата Эраксис не требуется. Препарат может применяться независимо от времени проведения гемодиализа.

Особые группы пациентов

У взрослых пациентов в зависимости от их возраста, пола, веса, расовой принадлежности и наличия ВИЧ-инфекции коррекция дозы препарата Эраксис не требуется.

Применение у детей и подростков

Опыт применения препарата Эраксис у детей ограничен. Применение у детей до 18 лет рекомендуется в случае, когда потенциальная польза от применения превышает возможный риск.

Побочное действие:

По данным клинических исследований нежелательные явления, наблюдавшиеся на фоне приема препарата Эраксис, были слабыми или умеренными и редко приводили к отмене препарата.

Связанные с инфузией препарата нежелательные явления включали сыпь, крапивницу, приливы, зуд, одышку и гипотензию. Эти явления могут быть минимизированы путем /в введения анидулафунгина со скоростью, не превышающей 1.1 мг/мин.

Перечисленные ниже нежелательные явления, связанные с приемом препарата были классифицированы в соответствии с частотой: частые (≥1/100, <1/10); нечастые (≥1/1000, <1/100).

Инфекции: нечастые - фунгемия, кандидоз, ассоциированный с Clostridium difficile, колит, кандидоз ротовой полости.

Нарушения метаболизма: частые - гиперкалиемия, гипокалиемия, гипомагниемия; нечасто - гипергликемия, гиперкальциемия, гипернатриемия.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: частые - приливы крови к коже лица; нечастые - фибрилляция предсердий, синусовая аритмия, желудочковая экстрасистолия, блокада правой ножки пучка Гиса; тромбоз, гипертензия, ощущение жара.

Со стороны ЖКТ: частые - диарея, повышение уровня биллирубина, повышение уровня гамма-глутамилтрансферазы, щелочной фосфатазы, аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы; нечастые - боль в верхней части живота, рвота, непроизвольная дефекация, тошнота, запор, холестаз.

Со стороны системы кроветворения и лимфатической системы: частые - тромбоцитопения, коагулопатия; нечасто - тромбоцитоз.

Со стороны нервной системы: частые - судороги, головная боль.

Со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани: нечастые - боль в спине.

Со стороны кожи и подкожных тканей: частые - сыпь, крапивница; нечастые - зуд, генерализованная крапивница.

Со стороны органа зрения: нечастые - боль в глазах, нарушения зрения, нечеткое зрение.

Общие и местные реакции: нечастые - боль в месте инфузий.

Лабораторные показатели: частые - снижение уровня тромбоцитов, повышение уровня креатинина в сыворотке крови, удлинение интервала QT на ЭКГ; нечастые - снижение уровня магния и калия в сыворотке крови, повышение количества тромбоцитов, повышение уровня мочевины в сыворотке крови.

В отчете по безопасности на основе полного клинического исследования (II и III фаза, 669 пациентов) описаны следующие нежелательные явления (все из них нечастые, ≥1/1000, <1/100): нейтропения, лейкопения, анемия, гиперурикемия, гипокальциемия, гипонатриемия, гипоальбуминемия, гипофосфатемия, возбуждение, делирий, спутанность сознания, слуховые галлюцинации, головокружение, парестезия, демиелинизация центральных отделов варолиева моста, изменение вкуса, синдром Гийена-Барре, тремор, расстройство зрительного восприятия, глухота на одно ухо, флебит, поверхностный тромбофлебит, гипотензия, лимфангит, диспепсия, сухость во рту, язва пищевода, некроз печени, ангионевротический отек, гипергидроз, миалгия, моноартрит, почечная недостаточность, гематурия, гипертермия, озноб, периферические отеки, реакция в месте введения, повышение уровня креатинфосфокиназы в сыворотке крови, повышение уровня лактатдегидрогеназы в сыворотке крови, снижение количества лимфоцитов.

Передозировка:

При передозировке анидулафунгина необходимо применять симптоматическую терапию. При случайном однократном введении анидулафунгина в дозе 400 мг в качестве насыщающей дозы клинически значимых нежелательных явлений не наблюдалось.

При введении анидулафунгина 10 здоровым добровольцам в насыщающей дозе 260 мг с последующей дозированием по 130 мг/сут препарат переносился хорошо. Дозозависимой токсичности не выявлено. У 3 из 10 испытуемых наблюдали преходящее бессимптомное повышение уровня трансаминаз (менее 3-кратного превышения нормы).

Анидулафунгин не выводится при гемодиализе.

Применение при беременности и кормлении грудью:

В экспериментальных исследованиях репродуктивная токсичность анидулафунгина не выявлена. Возможный риск для человека неизвестен. Данных контролируемых исследований о применении анидулафунгина у беременных женщин нет.

Поэтому при беременности анидулафунгин следует применять, только если ожидаемая польза для матери явно превосходит потенциальный риск для плода.

На экспериментальных моделях показано, что анидулафунгин выделяется с молоком. Неизвестно, выделяется ли анидулафунгин с грудным молоком у женщин. Решение о продолжении/прекращении терапии анидулафунгином следует принимать с учетом пользы грудного вскармливания для ребенка и пользы терапии анидулафунгином для матери.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

Доклинические испытания in vitro и in vivo, а также клинические исследования показали, что анидулафунгин не является клинически важным субстратом, индуктором или, ингибитором изоферментов цитохрома P450. Исследование лекарственных взаимодействий проводили только у взрослых пациентов. Анидулафунгин демонстрировал незначительную величину почечного клиренса (<1%). При комбинированной терапии вероятность взаимодействия с другими лекарственными средствами минимальна.

Исследования in vitro показали, что анидулафунгин не метаболизируется цитохромом P450 человека или изолированными гепатоцитами человека, и что в клинически значимых концентрациях анидулафунгин только незначительно ингибирует активность изоферментов цитохромом P450 человека (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A).

При совместном применении с анидулафунгином не наблюдалось никаких клинически значимых лекарственных взаимодействий со следующими лекарственными средствами.

Циклоспорин (субстрат изофермента цитохрома CYP3A4)

При введении анидулафунгина здоровым добровольцам в дозе 100 мг/сут после насыщающей дозы 200 мг/сут или в комбинации с циклоспорином в дозе 1.25 мг/кг перорально 2 раза/сут, циклоспорин лишь незначительно влиял на равновесные C_{max} анидулафунгина, однако AUC при этом возрастала на 22%. Исследование in vitro показало, что

анидулафунгин не влияет на метаболизм циклоспорина. Наблюдавшиеся нежелательные явления совпадали с описанными в других исследованиях, где изучался только анидулафунгин. При совместном применении ни для одного из препаратов коррекции дозы не требуется.

Вориконазол (ингибитор и субстрат изоферментов цитохрома CYP2C19, CYP2C9, CYP3A4)

В исследовании 17 здоровых добровольцев получали анидулафунгин в дозе 100 мг/сут после насыщающей дозы 200 мг; только вориконазол 200 мг 2 раза/сут перорально после насыщающей дозы 400 мг 2 раза в первые сутки; затем оба препарата. При этом равновесные C_{max} и AUC при совместном применении препаратов изменялись незначительно. При совместном применении не требуется коррекция дозы ни для одного из препаратов.

Такролимус (субстрат изофермента цитохрома CYP3A4)

В исследовании 35 здоровых добровольцев принимали такролимус однократно перорально в дозе 5 мг, затем получали анидулафунгин в дозе 100 мг/сут после ударной дозы 200 мг; затем - оба препарата. Равновесные C_{max} и AUC анидулафунгина и такролимуса при совместном применении препаратов изменялись незначительно. При совместном применении не требуется коррекция дозы ни для одного из препаратов.

Липосомалъный амфотерицин B

Фармакокинетику анидулафунгина изучали у 27 пациентов, получавших анидулафунгин в дозе 100 мг/сут, которым также вводили липосомалъный амфотерицин B в дозе до 5 мг/кг/сут. Популяционный фармакокинетический анализ показал, что комбинированный прием липосомального амфотерицина B незначительно влиял на фармакокинетику анидулафунгина. Коррекция дозы анидулафунгина не требуется.

Рифампицин (мощный индуктор цитохрома P450)

Фармакокинетику анидулафунгина изучали у 27 пациентов, получавших анидулафунгин в дозе 50 мг/сут или 75 мг/сут, которым также вводили рифампицин в дозе до 600 мг/сут. Комбинированный прием рифампицина незначительно влиял на фармакокинетику анидулафунгина. Коррекция дозы анидулафунгина не требуется.

Особые указания и меры предосторожности:

Связанные с инфузией препарата Эраксис нежелательные явления возникают реже, если скорость инфузий не превышает 1,1 мг/мин, поэтому скорость инфузий не должна превышать рекомендуемую.

Восстановленный раствор

Если восстановленный раствор не использован немедленно, его следует хранить при температуре от 2 до 8°C в течение 1 ч. Не замораживать. Химическая и физическая стабильность восстановленного раствора составляет 1 ч при температуре 5°C.

Раствор для инфузий

Раствор для инфузий следует хранить при температуре от 2 до 8°C, он должен быть использован в течение 24 ч. Не замораживать. Химическая и физическая стабильность инфузионного раствора составляет 24 ч при температуре 5°C.

С микробиологической точки зрения инфузионный раствор следует использовать немедленно.

Фармацевтическая несовместимость

Раствор препарата Эраксис не следует смешивать или вводить совместно с другими препаратами или электролитами за исключением 0.9% раствора натрия хлорида для инфузий (9 мг/мл) или 5% раствора глюкозы для инфузий (50 мг/мл).

Влияние на способность управлять автомобилем и механизмами

Данных о влиянии анидулафунгина на способность к вождению автотранспорта и управление механизмами нет.

При нарушениях функции почек

У пациентов с любой степенью почечной недостаточности, включая пациентов, получающих гемодиализ, коррекция дозы препарата Эраксис не требуется. Препарат может применяться независимо от времени проведения гемодиализа.

При нарушениях функции печени

У пациентов с легкой, средней и тяжелой степенью печеночной недостаточности (классы A, B и C по классификации Чайлд-Пью) коррекция дозы препарата Эраксис не требуется.

Лабораторные признаки нарушения функции печени наблюдали у здоровых лиц и пациентов, принимавших

анидулафунгин. Значительные нарушения функции печени наблюдали у пациентов с серьезными заболеваниями, получавшими наряду с анидулафунгином сопутствующую терапию другими препаратами. Были описаны отдельные случаи тяжелой печеночной недостаточности, гепатит или обострение течения печеночной недостаточности, однако связь этих нарушений с приемом анидулафунгина не установлена. Пациенты, у которых развилась печеночная недостаточность в период терапии анидулафунгином, должны находиться под тщательным контролем, и решение о продолжении терапии анидулафунгином должно приниматься после оценки соотношения риск-польза.

Применение в детском возрасте

Опыт применения препарата Эраксис у детей ограничен. Применение у детей до 18 лет рекомендуется в случае, когда потенциальная польза от применения превышает возможный риск.

Условия хранения:

Лиофилизат - при температуре от 2 до 8°C. Не замораживать. Восстановленный раствор - при температуре от 2 до 8°C. Не замораживать. Раствор для инфузий - при температуре от 2 до 8°C. Не замораживать. Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности. Лиофилизат - 3 года. Восстановленный раствор - не более 1 ч. Раствор для инфузий - не более 24 ч. Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

Источник: http://drugs.thead.ru/Eraksis