

# Ефективність комбінації розувастатину та езетимібу в пацієнтів із гіперхолестеринемією

**Серцево-судинні захворювання (ССЗ) призводять до більш ніж 4 млн летальних випадків щорічно лише в Європі, через що є основною причиною смертності в цьому регіоні. Підвищений рівень холестерину (ХС) ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) вважається важливим модифікованим фактором ризику серцево-судинних (СС) подій, а зменшення цього показника зумовлює стійке поступове зниження імовірності СС-ускладнень та смертності. Лікування гіперхолестеринемії залишається основним напрямом у первинній та вторинній профілактиці атеросклеротичних ССЗ (АССЗ). Пропонуємо до вашої уваги ключові положення огляду досліджень Y.N. Lamb, в якому розглянуто клінічну ефективність і переносимість фіксованої комбінації розувастатину та езетимібу при лікуванні осіб із гіперхолестеринемією. Матеріал опубліковано у виданні American Journal of Cardiovascular Drugs (2020; 20: 381-392).**

Статини на додаток до корекції способу життя є наріжним каменем терапії гіперхолестеринемії (Grundy et al., 2019). Ці препарати є ефективними, істотно знижують СС-захворюваність та смертність і зазвичай добре переносяться. Однак у клінічній практиці значна частка пацієнтів на тлі застосування статинів навіть у високих дозах не досягає бажаного рівня ХС ЛПНЩ (Gitt et al., 2012). Дійсно, ~40% хворих не досягають цільового показника ХС ЛПНЩ 1,81 ммоль/л, що є метою лікування у пацієнтів із високим СС-ризиком (Mach et al., 2020; Boekholdt et al., 2014). Крім того, у деяких хворих має місце непереносимість високих доз статинів або ж розвивається індукована терапією міопатія (Ferreira, da Silva, 2017; Feng et al., 2012).

Тож багато пацієнтів для досягнення цільових рівнів ХС ЛПНЩ потребують поєднання гіполіпемічних засобів із механізмами дії, що доповнюють один одного (Catarano et al., 2016). Езетиміб є представником класу цієї групи медикаментів, який пригнічує всмоктування ХС у кишечнику та є ефективним і зазвичай добре переносимим препаратом для лікування гіперхолестеринемії (Darkes et al., 2003; Pandor et al., 2008). Показано, що додавання езетимібу до статину дозволяє більший кількості хворих досягти рекомендованих значень ХС та застосовувати менші дози статинів (Murdoch, Scott, 2004).

Розувастатин – гіполіпемічний засіб IV покоління із групи статинів, інгібітор ГМГ-КоА-редуктази, що чинить потужний інгібувальний вплив на синтез ХС у печінці. Розувастатин, хоча і має порівнянний профіль переносимості з доступними статинами, є значно ефективнішим, ніж інші препарати даної групи (зокрема аторвастатин та симвастатин) у зменшенні концентрації ХС ЛПНЩ (Carter, 2010; Keating, Robinson, 2008). Застосування комбінації розувастатину та езетимібу в фіксованих дозах показане як додаткова терапія до корекції режиму харчування для лікування первинної гіперхолестеринемії у дорослих пацієнтів багатьох країн світу.

В огляді досліджень Y.N. Lamb (2020) розглянуто клінічну ефективність та переносимість поєднаного застосування розувастатину/езетимібу при лікуванні гіперхолестеринемії, з фокусом на дозуваннях 10/10 мг та 20/10 мг відповідно. Також підсумовані фармакологічні властивості даних препаратів.

## Фармакологічні властивості розувастатину та езетимібу

Оскільки розувастатин та езетиміб мають взаємодоповнювальні механізми дії, при спільному застосуванні вони можуть чинити додаткові терапевтичні ефекти (Verschuren et al., 2012). У межах дослідження пацієнти з гіперхолестеринемією були рандомізовані для приймання 10 мг розувастатину + 10 мг езетимібу (n=12), 10 мг розувастатину + плацебо (n=12), 10 мг езетимібу + плацебо (n=8) або двох таблеток плацебо (n=8) щодня протягом двох тижнів. Застосування комбінації розувастатину та езетимібу приводило до значуще більшого зниження рівня ХС ЛПНЩ (на 61%) та загального ХС, ніж плацебо або дані препарати окремо (на 45 та 17% відповідно).

Окрім того, у пацієнтів чоловічої статі при сумісному використанні 20 мг розувастатину та 10 мг езетимібу (n=25) мало місце ефективне зниження ХС ЛПНЩ та загального ХС (Kim et al., 2017). На додаток, популяційна фармакодинамічна модель, основана на рівні ХС ЛПНЩ у пацієнтів, які отримували статини (n=378), підтверджує переваги комбінації розувастатину (в низькій дозі) та езетимібу та поліпшення

клінічної відповіді порівняно з монотерапією розувастатином (у вищих дозах) (Kakara et al., 2014).

Також доведено, що розувастатин у поєднанні з езетимібом може бути ефективнішим щодо зменшення коронарних бляшок, ніж розувастатин окремо (Wang et al., 2016). У рандомізованому відкритому дослідженні за участю пацієнтів зі стабільною ішемічною хворобою серця (ІХС) 5 мг розувастатину + 10 мг езетимібу (n=21) та 5 мг розувастатину (n=19) асоціювалися зі зменшенням обсягу бляшок на 13,2 та 3,1% відповідно від вихідного рівня до шостого місяця (первинна кінцева точка) при застосуванні один раз на день (Masuda et al., 2015). На додачу, під час випробування тривалістю 12 місяців хворі на ІХС з атеросклеротичними бляшками та гіперліпемією отримували 10 мг розувастатину + 10 мг езетимібу один раз на добу (n=55). За результатами, на тлі даного лікування спостерігалось значне зменшення навантаження бляшок, площі поперекового перерізу та відсотка некротичного компонента бляшок, ніж при монотерапії розувастатином у дозі 10 мг/добу (n=51) (Wang et al., 2016).

## Терапевтична ефективність розувастатину/езетимібу

У низці клінічних досліджень було продемонстровано, що розувастатин та езетиміб у пероральній формі суттєво поліпшують ліпідний профіль у дорослих пацієнтів із первинною гіперхолестеринемією (Darkes et al., 2003; Carter, 2010; Scott et al., 2004). За результатами рандомізованих подвійних сліпих багатонаціональних (АСТЕ) та мультицентрових (SP-RE-003, ROSE, MRS-ROZE, I-ROSETTE) випробувань III фази, доведено терапевтичну ефективність комбінації розувастатину та езетимібу, а також як окремих препаратів (n>200) (Bays et al., 2004; Kim et al., 2016, 2018; Hong et al., 2018; Yang et al., 2017). У межах рандомізованого відкритого багатонаціонального дослідження III фази (GRAVITY) було показано кращі переваги розувастатину/езетимібу порівняно з симвастатином/езетимібом для лікування гіперхолестеринемії (Ballantyne et al., 2014).

Усі хворі, залучені у дослідження, потребували призначення гіполіпемічної терапії з приводу гіперхолестеринемії для досягнення показників, рекомендованих Національною освітньою програмою з холестерину

США (NCEP ATP III). Середній вік пацієнтів був 59-66 років, 55-63% – чоловіки. Додаткові критерії включення до АСТЕ та ROSE передбачали наявність високого або помірно високого ризику розвитку ІХС, тоді як до GRAVITY зараховували лише осіб з ІХС в анамнезі або еквівалентом ризику ІХС, клінічним підтвердженням атеросклерозу або 10-річним ризиком ІХС за фрамінгемською шкалою >20% та рівнем ХС ЛПНЩ натще від 3,36 до <5,69 ммоль/л. Загальними основними критеріями виключення були неконтрольовані ЦД (або глікозильований гемоглобін >9%), гіпертонія та наявність деяких ССЗ в анамнезі.

В усіх випробуваннях призначене лікування застосовували один раз на день. Дослідження включали підготувальний період тривалістю ≥4 тижні, коли пацієнти отримували рекомендації щодо модифікації способу життя під час терапії; в АСТЕ хворі також приймали розувастатин у дозі 5 або 10 мг. Далі йшов період рандомізації, впродовж якого учасники АСТЕ отримували 10 мг езетимібу як доповнення до розувастатину або підвищену дозу останнього з 5 та 10 мг до 10 та 20 мг відповідно протягом шести тижнів. У SP-RE-003, ROSE, MRS-ROZE і I-ROSETTE пацієнти застосовували 5, 10 чи 20 мг розувастатину та 10 мг езетимібу або без нього протягом восьми тижнів. У GRAVITY впродовж шести тижнів хворі отримували монотерапію розувастатином (10 чи 20 мг) або симвастатином (40 чи 80 мг) перед 6-тижневим періодом комбінованого лікування, коли до призначеної дози статину додавали 10 мг езетимібу.

У дослідженнях SP-RE-003 та I-ROSETTE пацієнти, які досягли цільового рівня ХС ЛПНЩ наприкінці 8-тижневого періоду лікування, отримували додатково комбінацію розувастатину/езетимібу протягом 12 тижнів (розувастатин у тій самій дозі + 10 мг езетимібу для хворих, які раніше приймали лише розувастатин). У всіх випробуваннях первинною кінцевою точкою була відсоткова зміна концентрації ХС ЛПНЩ від початкового значення (таблиця). Загальний рівень дотримання режиму лікування в середньому склав ≥95%.

## Порівняння ефекту комбінації розувастатину та езетимібу з монотерапією розувастатином

Згідно з результатами досліджень, комбінація розувастатину/езетимібу виявилася значно ефективнішою, ніж монотерапія розувастатином щодо зниження рівня ХС ЛПНЩ у пацієнтів із гіперхолестеринемією, зокрема осіб із високим або помірно високим ризиком ІХС (первинна кінцева точка) (Bays et al., 2004; Kim et al., 2016, 2018; Hong et al., 2018; Yang et al., 2017). Об'єднані дані АСТЕ показали, що додавання езетимібу до 5 чи 10 мг розувастатину знижувало рівень ХС ЛПНЩ на 21%, а при подвоєнні дози останнього до 10 чи 20 мг – на 5,7%.

Таблиця. Ефективність комбінації розувастатину/езетимібу в дорослих пацієнтах із гіперхолестеринемією у великих рандомізованих дослідженнях III фази

Дослідження	Лікування <sup>1</sup>	n пацієнтів	% змін від вихідного рівня <sup>2</sup>			% пацієнтів, що досягли цільового рівня ХС ЛПНЩ <sup>3</sup>
			ХС ЛПНЩ <sup>4</sup>	Загальний ХС	ТГ	
ACTE (Bays et al., 2011)	RSV/EZE: 5-10/10 мг	219	-21,0 <sup>9</sup>	-12,6 <sup>9</sup>	-6,3	59,4 <sup>9</sup>
	RSV: 10-20 мг	217	-5,7	-3,9	-3,2	30,9
GRAVITY <sup>5</sup> (Ballantyne et al., 2014)	RSV/EZE: 10/10 мг	210	-59,7 <sup>10</sup>	-43,0 <sup>10</sup>	-28,9 <sup>10</sup>	93,3 <sup>10</sup>
	RSV/EZE: 20/10 мг	204	-63,5 <sup>11</sup>	-46,6 <sup>11</sup>	-35,0 <sup>11</sup>	95,6 <sup>11</sup>
	SIM/EZE: 40/10 мг	199	-55,2	-39,6	-23,0	87,4
	SIM/EZE: 80 <sup>6</sup> /10 мг	201	-57,4	-41,7	-25,8	88,6
SP-RE-003 (Kim et al., 2018)	RSV/EZE: 5-20/10 мг	188	-56,5 <sup>8</sup>	-39,0 <sup>8</sup>	-19,9 <sup>7</sup>	94,2 <sup>7</sup>
	RSV: 5-20 мг	187	-45,2	-30,7	-9,4	86,6
ROSE (Yang et al., 2017)	RSV/EZE: 5-20/10 мг	118	-59,5 <sup>9</sup>	-43 <sup>7</sup>	-22 <sup>6,7</sup>	90,7 <sup>8</sup>
	RSV: 5-20 мг	118	-51,1	-34 <sup>6</sup>	-8 <sup>6</sup>	72,9
MRS-ROZE (Kim et al., 2016)	RSV/EZE: 5-20/10 мг	203	-59,1 <sup>9</sup>	-39,6 <sup>9</sup>	-22,7 <sup>8</sup>	94,1 <sup>8</sup>
	RSV: 5-20 мг	204	-49,4	-32,9	-13,4	86,3
I-ROSETTE (Hong et al., 2018)	RSV/EZE: 5-20/10 мг	195	-57,0 <sup>9</sup>	-38,8 <sup>9</sup>	-19,2 <sup>7</sup>	92,3 <sup>9</sup>
	RSV: 5-20 мг	194	-44,4	-30,2	-11,9	79,9

Примітки: RSV – розувастатин, EZE – езетиміб, SIM – симвастатин. <sup>1</sup> Для всіх досліджень, окрім GRAVITY, дані стосуються об'єднаних груп лікування. <sup>2</sup> Середні значення або середні, розраховані методом найменших квадратів, оцінювали через 6 або 8 тижнів терапії. <sup>3</sup> На підставі цільових показників відповідно до NCEP ATP III; оцінювали через 6 або 8 тижнів лікування. <sup>4</sup> Первинна кінцева точка (у GRAVITY як кінцеву точку використовували середні значення комбінованої терапії на 4-му та 6-му тижнях). <sup>5</sup> Пацієнти отримували монотерапію статинами упродовж 6 тижнів та комбіновану – до 6 тижнів. <sup>6</sup> Через підвищений ризик ураження м'язів при застосуванні SIM по 80 мг, FDA наразі рекомендує призначати препарат лише тим пацієнтам, які вже отримували цю дозу протягом ≥12 місяців без ознак міопатії. <sup>7</sup> p<0,05, <sup>8</sup> p<0,01, <sup>9</sup> p<0,001 vs монотерапія RSV; <sup>10</sup> p<0,05 vs 40/10 мг SIM/EZE; <sup>11</sup> p<0,05 vs 80/10 мг SIM/EZE.



Окрім того, за даними ретроспективного аналізу MRS-ROZE, в якому порівнювали ефективність лікування розувастатином/ezetимібом низької або середньої інтенсивності та монотерапії розувастатином вищої інтенсивності, середній відсоток зниження ХС ЛПНЩ значуще не відрізнявся. У всіх випробуваннях значно більша частка хворих, які отримували комбінацію розувастатину та еezetимібу, досягла цільових значень ХС ЛПНЩ відповідно до NCEP АТР ІІІ порівняно з пацієнтами на монотерапії розувастатином.

Аналіз підгруп учасників у дослідженнях SP-RE-003 (n=81) та ACTE (n=103) продемонстрував, що ефективність комбінації розувастатину/ezetимібу порівняно з монотерапією розувастатином в осіб із ЦД зазвичай відповідала такій у загальній популяції пацієнтів. У SP-RE-003 на тлі лікування розувастатином/ezetимібом у дозі 5/10 мг спостерігалось більш значуще середнє зниження рівня ХС ЛПНЩ, ніж при монотерапії розувастатином по 10 мг. У MRS-ROZE в пацієнтів із ЦД (n=135) або метаболічним синдромом (n=135) зменшення вмісту ХС ЛПНЩ було виразнішим при застосуванні розувастатину/ezetимібу, ніж лише розувастатину.

У дослідженні SP-RE-003 зниження рівня ХС ЛПНЩ та інших ліпідів зазвичай посилювалося або підтримувалося при лікуванні розувастатином/ezetимібом під час додаткового 12-тижневого періоду в 216 пацієнтів, які досягли цільового показника відповідно до NCEP АТР ІІІ протягом перших восьми тижнів спостереження. З 8-го по 20-й тиждень терапії мало місце середнє зниження рівня ЛПНЩ на 3,66; 0,71 і 1,88% на тлі використання комбінації розувастатину/ezetимібу в дозах 5/10 мг, 10/10 мг і 20/10 мг відповідно (первинна кінцева точка додаткового періоду).

#### Ефект комбінації розувастатину/ezetимібу порівняно з симвастатином/ezetимібом

У дослідженні GRAVITY комбінована терапія розувастатином/ezetимібом була ефективнішою, ніж симвастатином/ezetимібом щодо зниження рівня ХС ЛПНЩ у дорослих із гіперхолестеринемією та ІХС в анамнезі або еквівалентом ризику ІХС (Ballantyne et al., 2014). Цільового значення ХС ЛПНЩ <2,59 ммоль/л було досягнуто у суттєво більшій частці хворих при сумісному застосуванні розувастатину/ezetимібу, ніж симвастатину/ezetимібу. Цільового показника ХС ЛПНЩ 1,81 ммоль/л вдалося досягти за рахунок використання комбінації розувастатину/ezetимібу у вищих дозах. Порівняно з монотерапією статинами додавання ezetimібу у групах комбінованого лікування знижувало рівень ХС ЛПНЩ ще на 9,9–14,3%.

Поєднане застосування розувастатину/ezetимібу також продемонструвало переваги порівняно з симвастатином/ezetимібом щодо впливу на інші показники ліпідів та ліпопротеїнів від початкового рівня до 12-го тижня (через шість тижнів комбінованої терапії). Розувастатин/ezetиміб у дозі 10/10 мг суттєво знижували загальний ХС, ТГ, ХС не-ЛПВЩ і аполіпротеїн (Апо) В, а також співвідношення загального ХС / ХС ЛПВЩ, ХС ЛПНЩ / ХС ЛПВЩ, ХС не-ЛПВЩ / ХС ЛПВЩ та АроВ/АроА1 порівняно з симвастатином/ezetимібом по 40/10 мг. Також ці параметри достовірно зменшувалися на тлі лікування 20/10 мг розувастатину/ezetимібу порівняно з 40/10 мг та 80/10 мг симвастатину/ezetимібу, водночас підвищуючи рівень ХС ЛПВЩ.

#### Роль комбінації розувастатину та ezetimібу в лікуванні гіперхолестеринемії

В останніх рекомендаціях Американської колегії кардіологів (ACC) / Американської асоціації серця (AHA) зазначено, що за певних клінічних обставин поєднання статину з препаратами іншої групи, такими як ezetimіб, може бути корисним (Grundt et al., 2019). У пацієнтів із дуже високим ризиком АССЗ та рівнем ХС ЛПНЩ  $\geq 1,81$  ммоль/л, незважаючи на терапію статинами у максимально переносимих дозах, додавання ezetimібу вважається обґрунтованим. Окрім того, може бути доцільним додавати ezetimіб до лікування статинами в пацієнтів віком  $\leq 75$  років із АССЗ без дуже високого ризику, якщо показник ХС ЛПНЩ залишається  $\geq 1,81$  ммоль/л незважаючи на застосування статинів у максимально переносимих дозах.

Особам віком 20–75 років із тяжкою первинною гіперхолестеринемією (вихідним рівнем ЛПНЩ  $\geq 4,91$  ммоль/л) доцільно додавати ezetimіб, якщо рівень ХС ЛПНЩ залишається  $\geq 2,59$  ммоль/л навіть

на тлі високоінтенсивного лікування статинами та/або якщо зменшення вмісту ХС ЛПНЩ <50% досягається при одночасному прийманні препаратів у максимально переносимих дозах. У пацієнтів із нетяжкими побічними ефектами, пов'язаними зі статинами, рекомендовано провести повторну оцінку та переглянути лікування для досягнення максимального зниження рівня ХС ЛПНЩ шляхом зміни режиму дозування, призначення альтернативного статину або комбінації з препаратом іншої групи (Grundt et al., 2019).

У настанові Європейського товариства кардіологів (ESC) та Європейського товариства атеросклерозу (EAS) порівняно з документом ACC/ANA рекомендоване ширше додавання ezetimібу для зниження рівня ліпідів у пацієнтів, які не досягають цільових значень ХС ЛПНЩ на тлі лікування статинами у максимальній або найкраще переносимій дозі. В осіб із дуже високим ризиком розвитку гострого коронарного синдрому доцільно додавати ezetimіб, якщо цільового рівня ХС ЛПНЩ не вдається досягти після 4–6 тижнів застосування статину в найвищій переносимій дозі (Mach et al., 2020).

Як відомо, метою лікування гіперхолестеринемії є запобігання розвитку атеросклеротичних подій (Grundt et al., 2019). На сьогодні не було проведено довгострокових досліджень, присвячених СС-наслідкам у пацієнтів із гіперхолестеринемією на тлі комбінованої терапії розувастатином/ezetимібом. Однак попередні дані свідчать про те, що в осіб із ІХС таке комбіноване лікування може ефективніше знизити загальну частоту інфаркту міокарда, нестабільної стенокардії, кардіальної смерті або інсульту порівняно з лише розувастатином (Wang et al., 2016). Слід зазначити, що терапія розувастатином/ezetимібом також пов'язана з виразнішою регресією коронарних бляшок, ніж лише розувастатином (Dohi et al., 2011).

На додаток, розувастатин та ezetimіб зарекомендували себе як препарати зі сприятливим профілем безпеки і загалом доброю переносимістю (Darkes et al., 2003; Carter, 2010; Keating, Robinson, 2008; Scott et al., 2004). У клінічних випробуваннях в межах лікування тривалістю  $\leq 20$  тижнів розувастатин та ezetimіб як у комбінації, так і окремо зазвичай демонстрували хорошу переносимість. Розувастатин/ezetиміб суттєво не відрізнялися від монотерапії розувастатином (зокрема у подвоєній дозі) щодо частоти розвитку загальних несприятливих явищ та пов'язаних із терапією. Профіль безпеки розувастатину/ezetимібу також був подібний до такого симвастатину/ezetимібу. Необхідні довгострокові дані з безпеки, щоб з'ясувати, чи знижує комбінація розувастатину/ezetимібу ризик рідкісних, дозозалежних, асоційованих зі статинами побічних ефектів, як-то рабдоміоліз, порівняно з високоінтенсивною монотерапією розувастатином, що дозволить уникати проблем із переносимістю на тлі застосування статинів у високих дозах.

Недотримання пацієнтом режиму гіполіпідемічної терапії становить серйозну проблему для успішного лікування гіперхолестеринемії (Voekholdt et al., 2014). Завдяки спрощенню складніших схем терапії шляхом застосування фіксованих комбінацій препаратів, серед яких і розувастатин/ezetиміб, можна очікувати кращого комплаєнсу в пацієнтів (Satarano et al., 2016).

#### Висновки

Таким чином, за результатами клінічних випробувань, в яких оцінювали ефективність розувастатину й ezetimібу як окремих препаратів, а також у вигляді фіксованої комбінації, остання показала суттєві переваги, ніж лише розувастатин (зокрема у подвійній дозі) або симвастатин/ezetиміб у зниженні ХС ЛПНЩ та загального ХС у дорослих із гіперхолестеринемією. Крім того, під час сумісного застосування розувастатину/ezetимібу значно більша частка пацієнтів досягла цільових рівнів ХС ЛПНЩ, ніж на тлі інших стратегій лікування. Терапія розувастатином/ezetимібом та розувастатином була зіставною щодо частоти несприятливих явищ, а також спостерігався подібний до симвастатину/ezetимібу профіль безпеки.

На сьогодні завдяки переконливим даним підтверджено, що розувастатин/ezetиміб є потужною і зазвичай добре переносимою комбінацією на додаток до корекції способу життя, що розширює діапазон можливостей для фармакологічного лікування дорослих із первинною гіперхолестеринемією.

Підготувала **Олена Коробка**



# РОЗУЛІП® ПЛЮС

розувастатин + ezetimіб



## ПОДВІЙНИЙ контроль холестерину



- Додавання ezetimібу в 4 рази ефективніше знижує ХС ЛПНЩ, ніж подвоєння дози розувастатину\*
- У 2 рази більше пацієнтів досягають цільового рівня ХС ЛПНЩ у порівнянні з розувастатином\*
- Додавання ezetimібу до терапії статинами знижує ризик кардіоваскулярних подій\*\*

\* Safety and Efficacy of Ezetimibe Added on to Rosuvastatin 5 or 10 mg Versus Up-Titration of Rosuvastatin in Patients With Hypercholesterolemia (the ACTE Study). Am J Cardiol 2011;108:523–530.

\*\* Cannon C.P. et al. IMPROVE-IT Trial. AHA, 2014.

ХС ЛПНЩ – холестерин ліпопротеїни низької щільності.  
Показання. Як допоміжна терапія до дієти для пацієнтів із первинною гіперхолестеринемією, коли є доцільним застосування комбінованого лікарського засобу: для пацієнтів, які не досягли належного результату при лікуванні тільки статинами. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до активних речовин або до будь-якої з допоміжних речовин препарату; активне захворювання печінки; міопатія. **Побічні реакції.** Реакції гіперчутливості, головний біль, підвищення рівня печінкових трансаміназ, міалгія, міопатія. **Категорія відпуску.** За рецептом лікаря. Р.П. №UA/16808/01/01, UA/16807/01/01. **Виробник:** ЗАТ Фармацевтичний завод ЕГІС, Угорщина. Детальна інформація міститься в інструкції для медичного застосування. Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів, а також для розповсюдження на конференціях, семінарах, симпозиумах з медичної практики.

Контакти представника виробника в Україні: 04119, м. Київ, вул. Дегтярівська, 27Т.  
Тел.: +38044 496 05 39, факс: +38044 496 05 38

