

Персонализированный подход в лечении пациентов с ДГПЖ

к.м.н. Миронов А.В., медицинский
менеджер GSK

Комбинированная терапия (альфа-блокатор+5АРИ) при СНМП/ДГПЖ с риском прогрессии регламентируется клиническими рекомендациями.



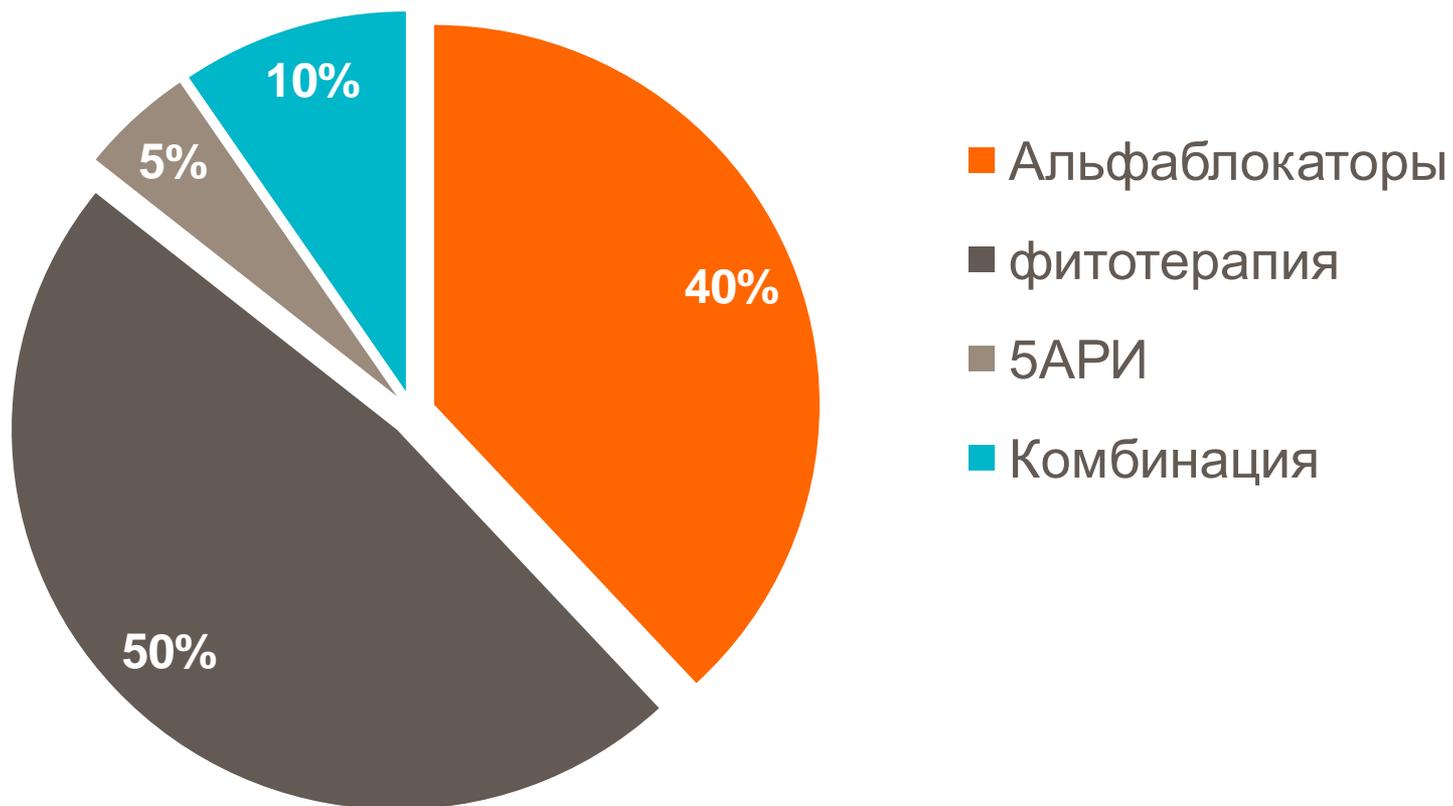
1. Nickel J, et al. *Can Urol Assoc J* 2010;4:310–316; 2. NICE clinical guideline 97 (2010) <http://guidance.nice.org.uk>; 3. AUA. Management of BPH (2010) <http://auanet.org>; 4. Molero García JM, et al. *Aten Primaria* 2012;44:371–3; 5. Gravas et al. Guidelines on management of male LUTS, incl. BPO (2015) 6. Spatafora S, et al. *Ther Adv Urol* 2012;4:279–301; 7. Órgano de la Sociedad Argentina de Urología. Recomendaciones para el tratamiento de LUTS por HPB 2012 <http://www.revistasau.org/index.php/revista/article/view/2315/2264> Accessed: November 2015; 8. <http://www.smu.org.mx/>; 9. Homma J et al. *Int J Urol* 2011;18:741–56; 11. IAU. BHP Guidelines 2015; [http://www.iau.or.id/ast/file/Guideline_BPH_\(2015\).pdf](http://www.iau.or.id/ast/file/Guideline_BPH_(2015).pdf) Accessed: November 2015; 12. UAA 2012. <http://uanet.org/images/BPH%20guidelines.pdf>; 12. Российские клинические рекомендации. Урология под ред. Ю.Г. Аляева, 2015

Наибольшие преимущества в лечении ДГПЖ дает комбинированная терапия ингибиторами 5АР и АБ

	Начало действия	Симптоматика (IPSS)	Qmax	Размер простаты	Прогрессия заболевания	Исследования более 1 года
Активное наблюдение+смена образа жизни	месяцы	+	-	-	?	нет
α-блокатор	дни	++	++	-	+++ (только симптомы)	есть
5АРИ	месяцы	+	++	++	+++ (УПЖ-зависимые)	есть
Антагонисты мускариновых рецепторов	недели	++	-	-	?	нет
иФДЭ-5	дни	++	+ \ -	-	?	нет
5АРИ+α-блокатор	дни	++	++	++	+++ (симптомы+УПЖ-зависимые)	есть
α-блокатор + антагонисты мускариновых рецепторов	дни	++	++	-	?	нет
α-блокатор + иФДЭ-5	дни	++	++	?	?	нет

+ оказывает влияние, - не оказывает влияние, ? - нет данных

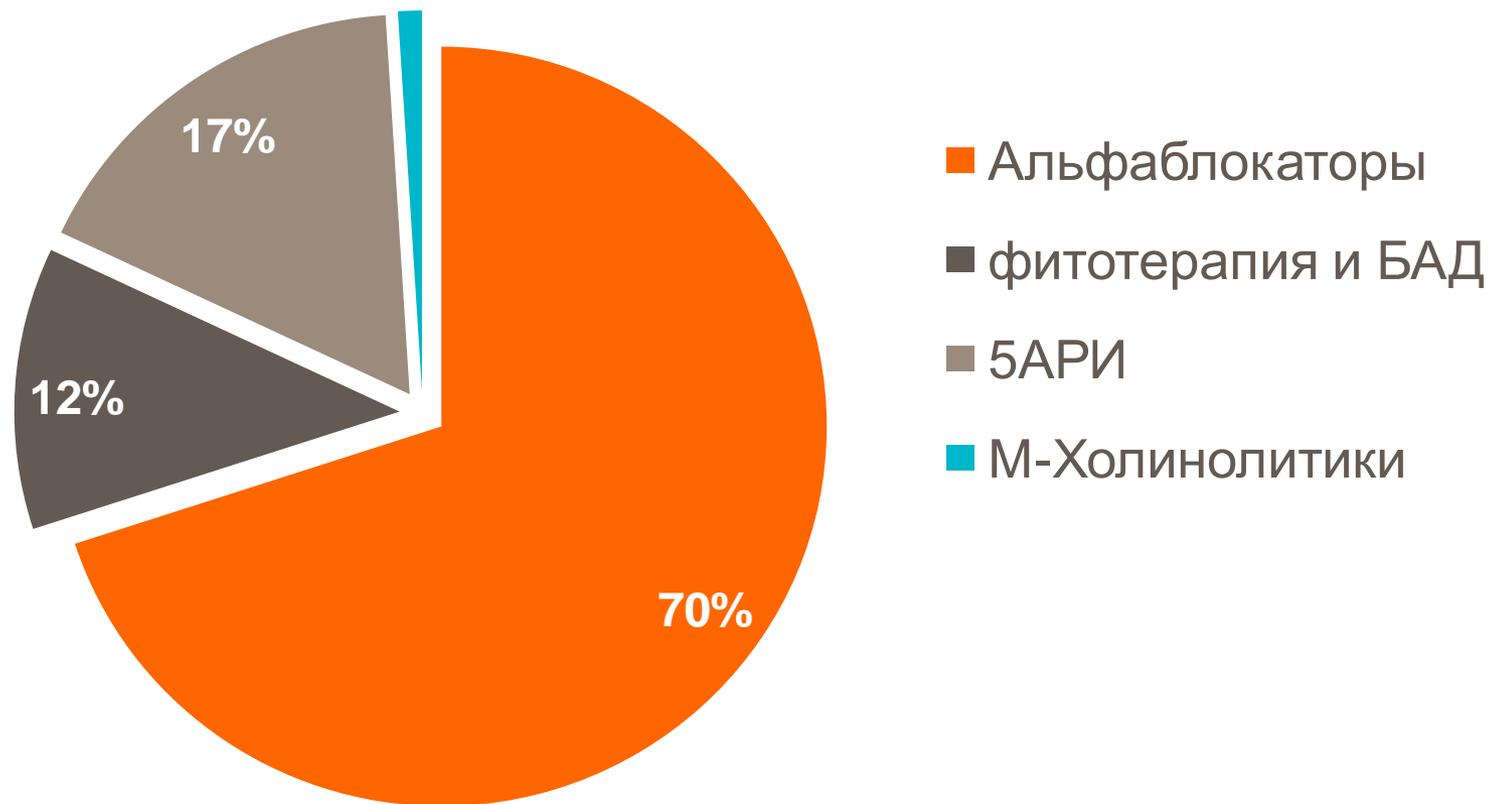
Монотерапия альфа-блокаторами и фитотерапия преобладала в лечении СНМ в России¹ в 2007 году



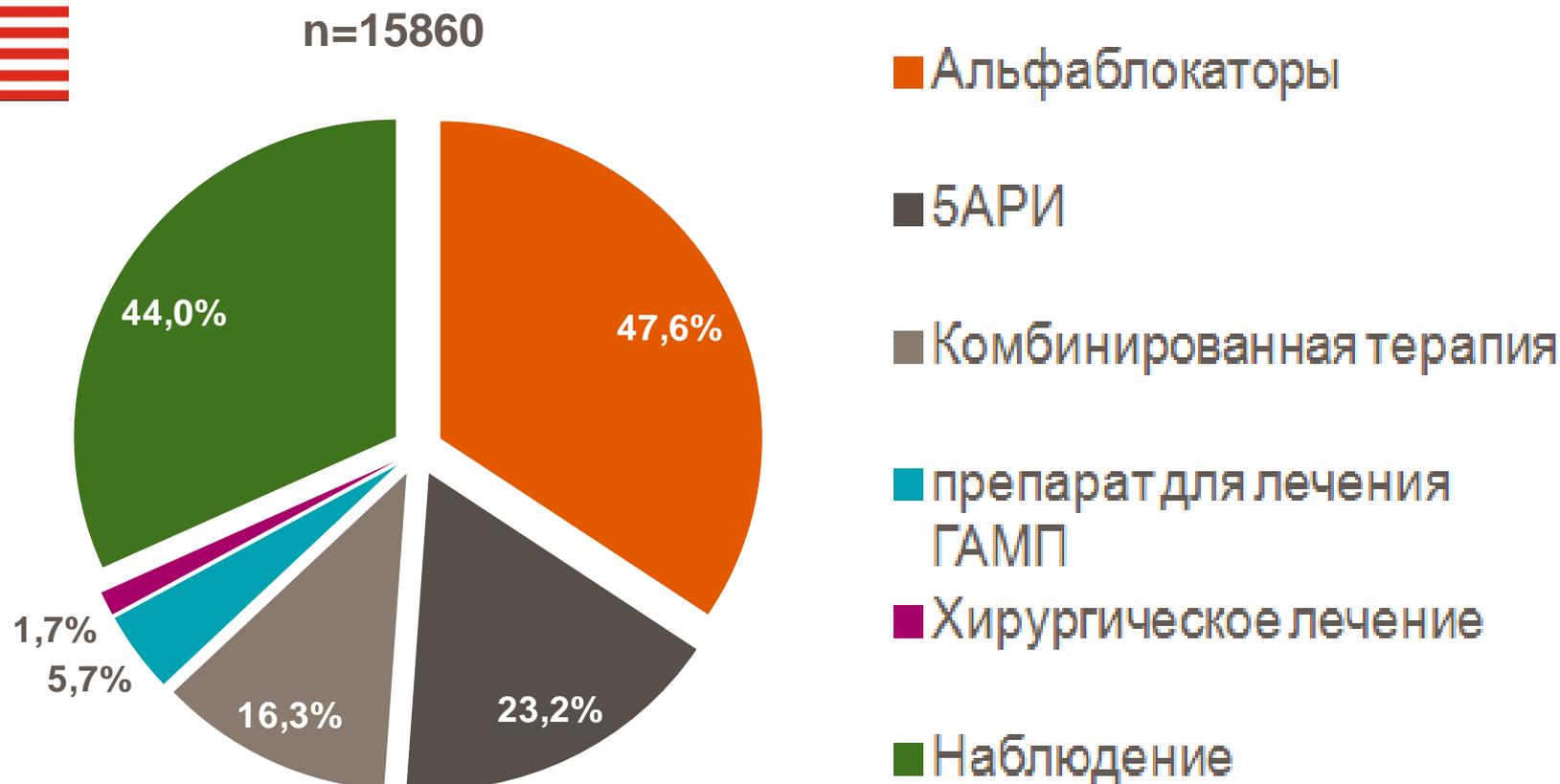
Монотерапия альфа-блокаторами преобладает в лечении СНМ в России¹ и сегодня



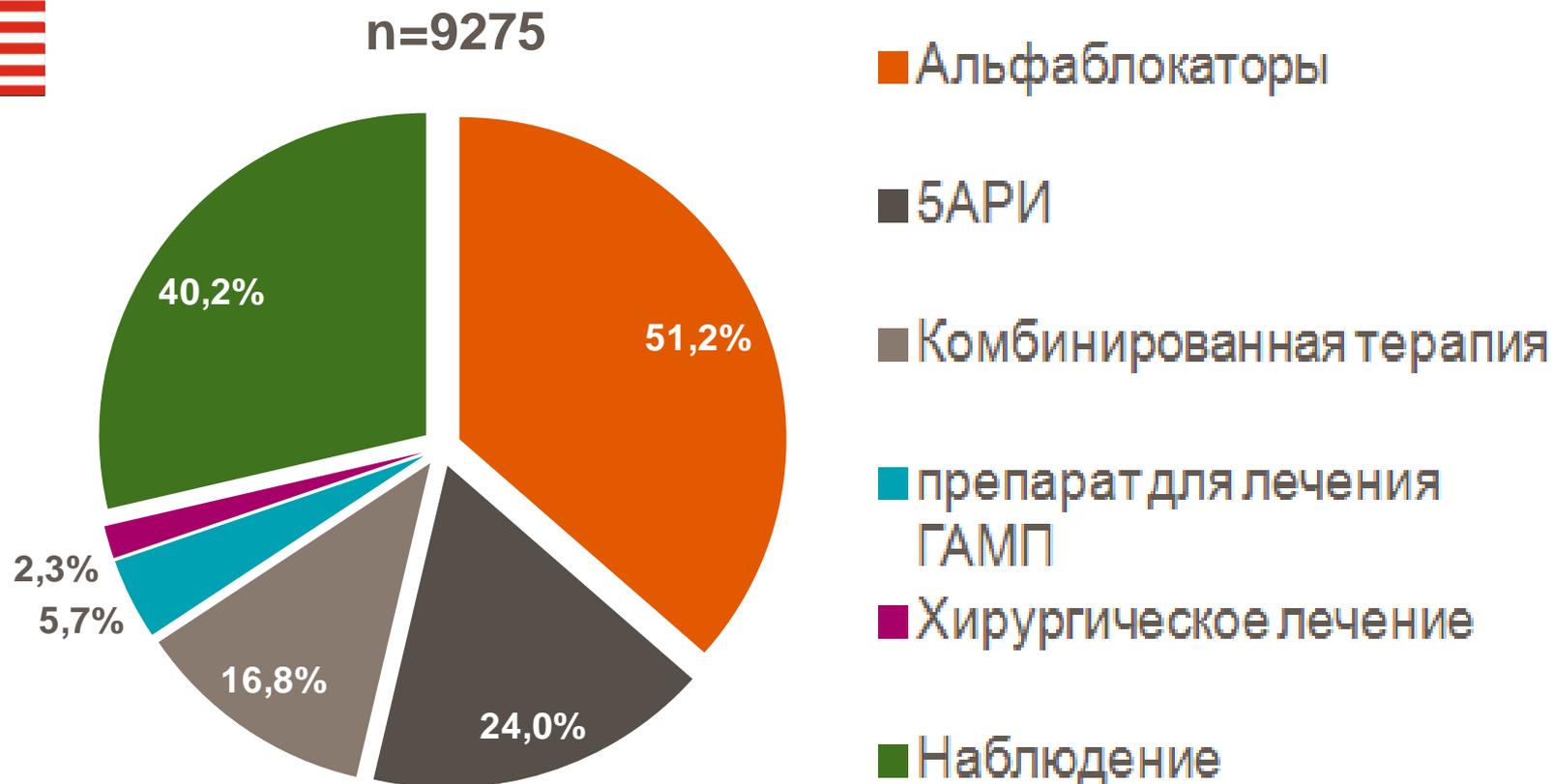
Через 8 лет



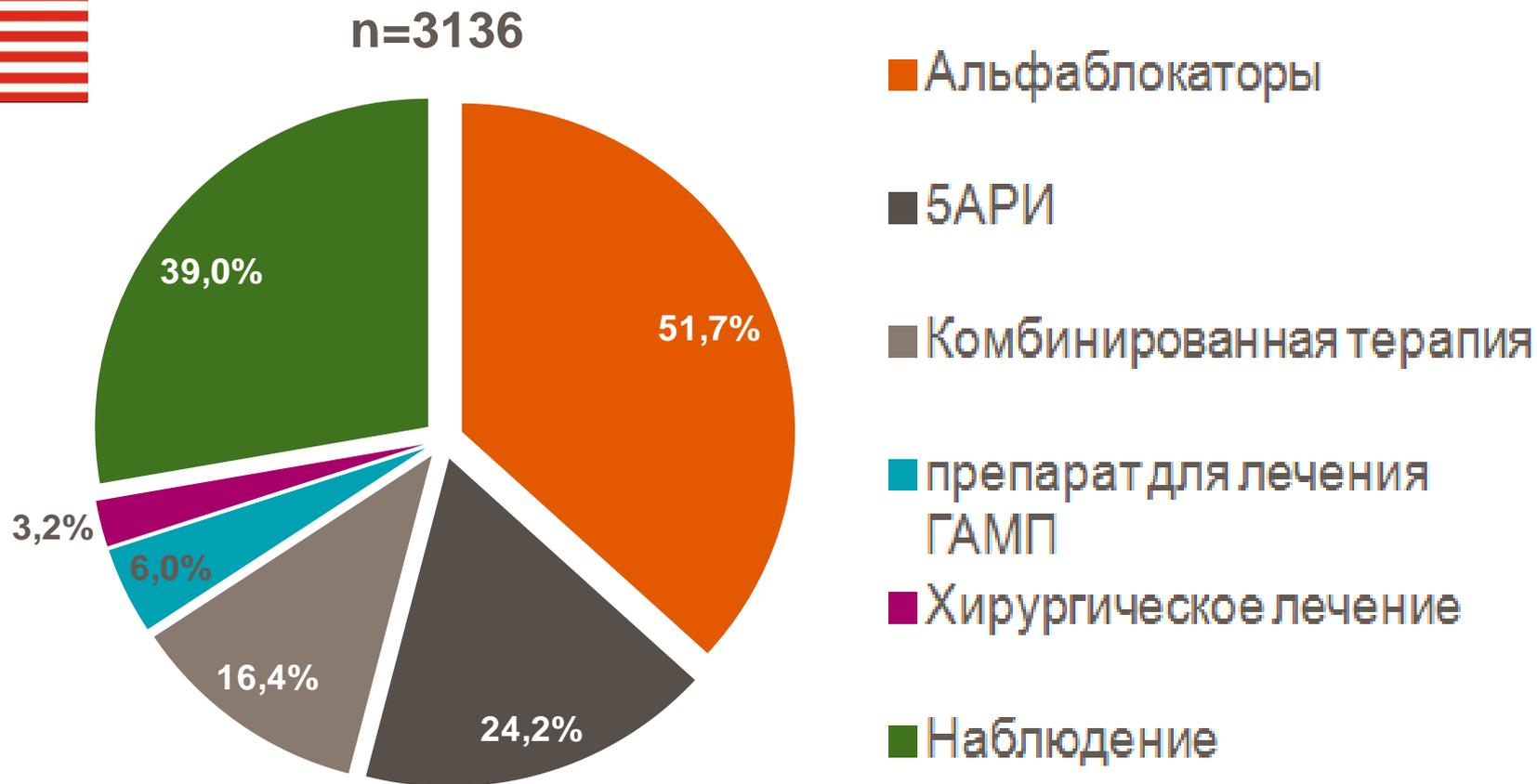
Частота применения различных лекарственных средств в США при ДГПЖ при ПСА от 0 до 1,5 нг/мл



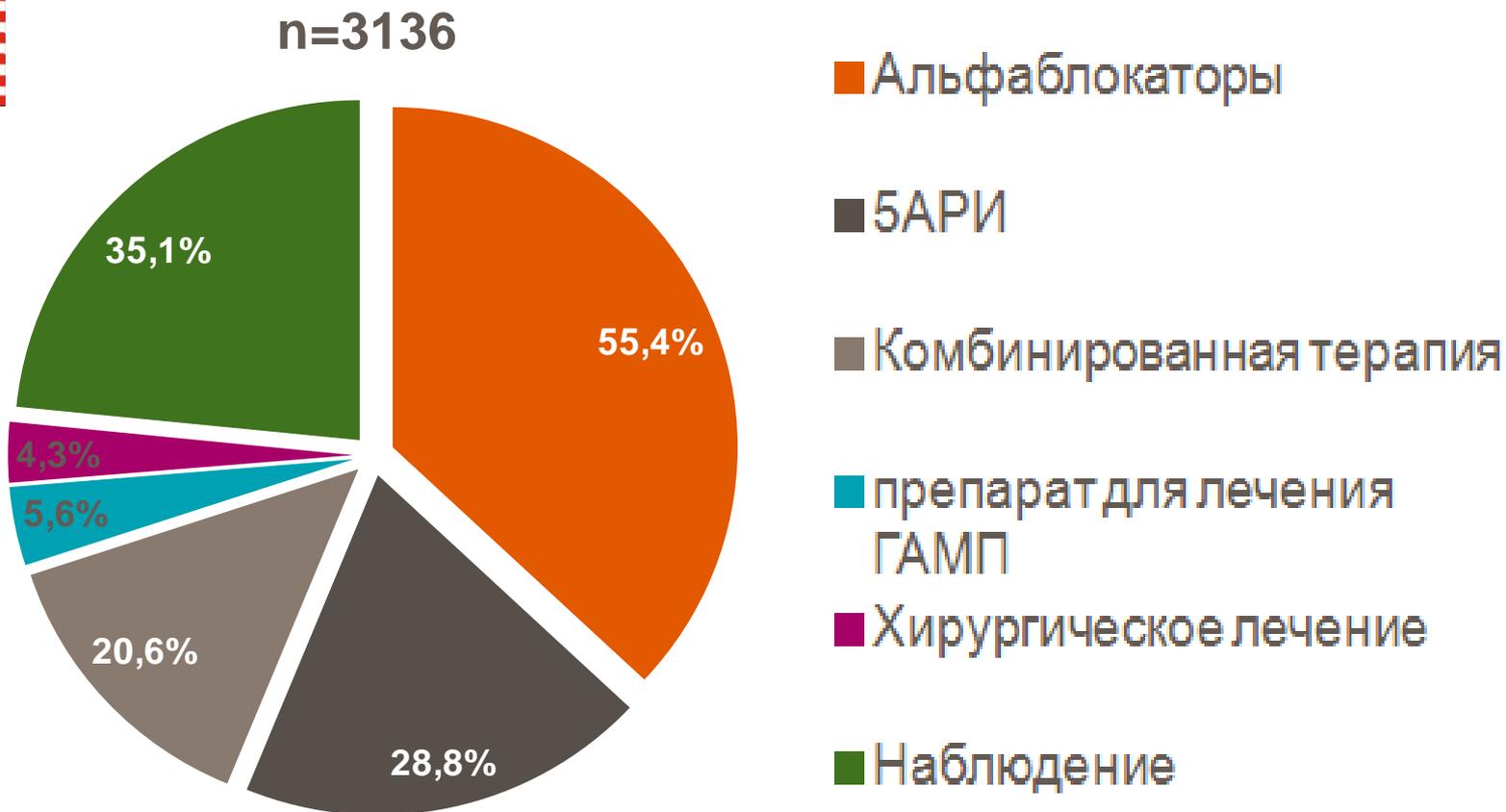
Частота применения различных лекарственных средств в США при ДГПЖ при ПСА от 1,5 до 4,0 нг/мл



Частота применения различных лекарственных средств в США при ДГПЖ при ПСА от 4 до 8 нг/мл



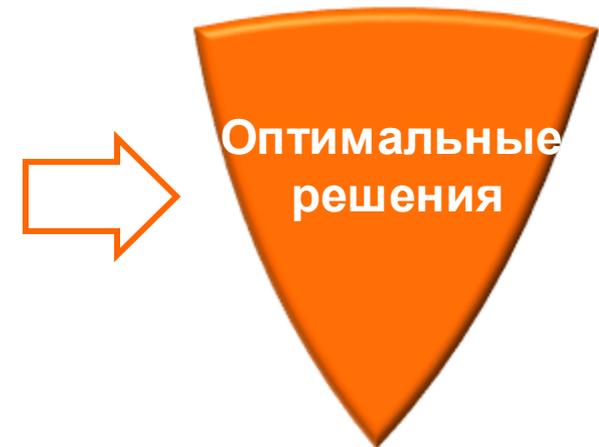
Частота применения различных лекарственных средств в США при ДГПЖ при ПСА более 8 нг/мл



Лечебная практика, основанная на доказательствах, поддерживает персонифицированный подход в лечении СНМП



Лечебная практика, основанная на доказательствах: решения принятые врачом основаны на разумном использовании современных научных данных в сочетании с клиническим опытом и ожиданиями пациента¹

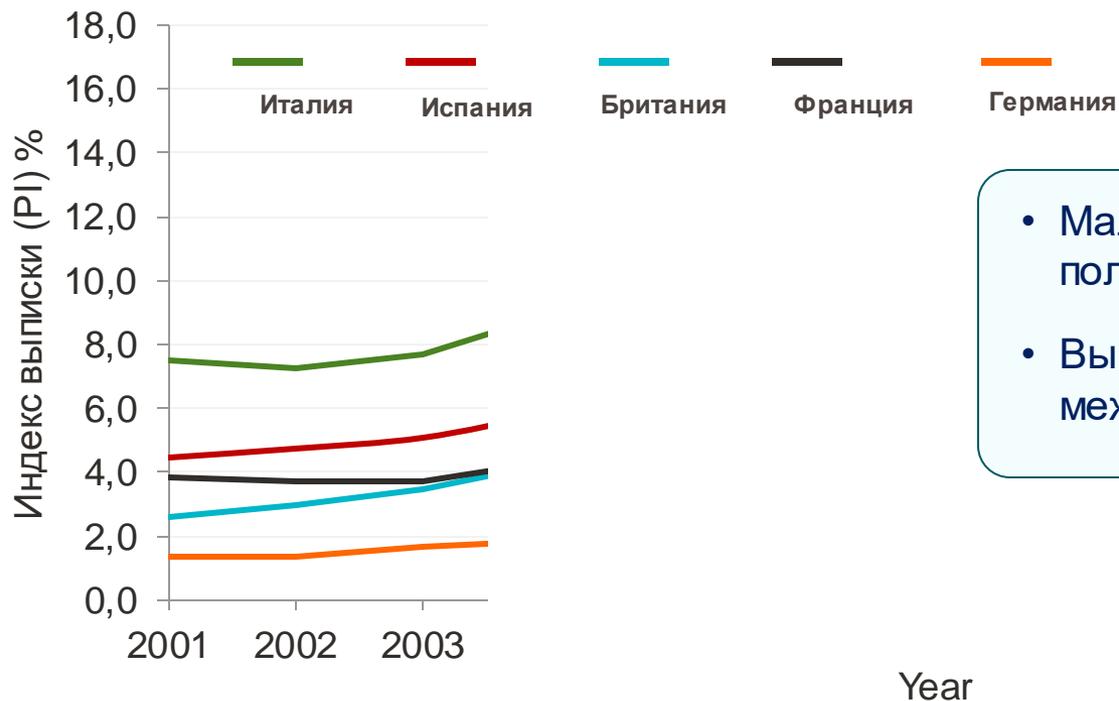


Клинические рекомендации и клинический опыт: эволюция рекомендации 5АРИ и использования.

ЕАУ рекомендуют

- 5АРИ (финастерид)
- 5АРИ+АБ не рекомендует

2001⁴



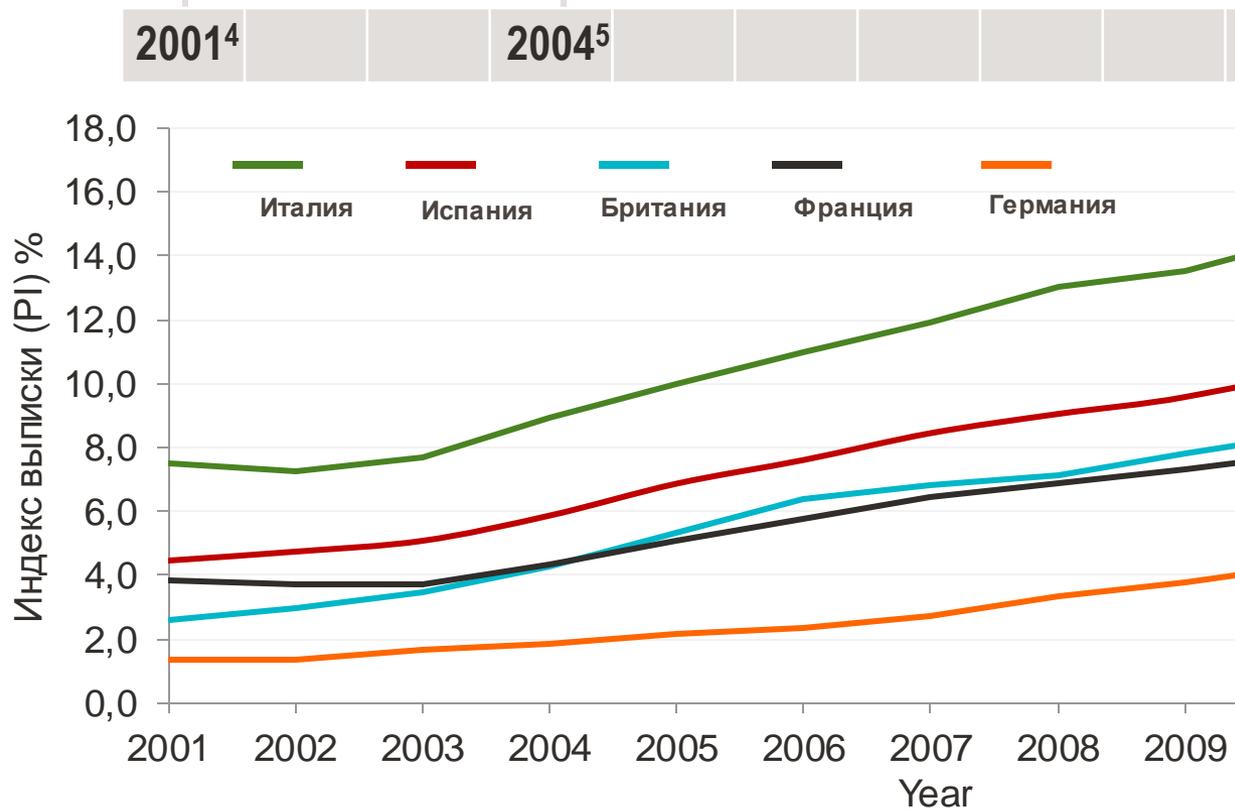
- Малое число пациентов, получающих 5АРИ
- Выраженные различия между разными странами

Клинические рекомендации и клинический опыт: эволюция рекомендации 5АРИ и использования.

EAU guidelines recommend...

- 5АРИ (финастерид)
- 5АРИ+АБ не рекомендует

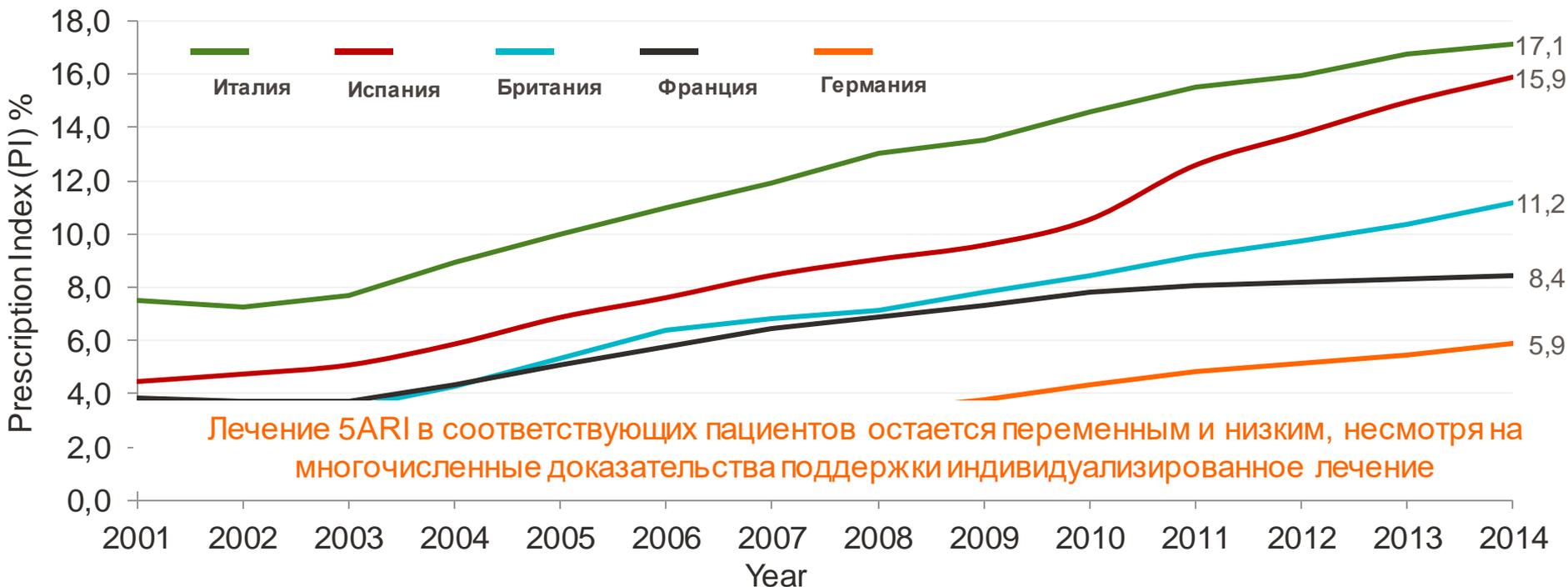
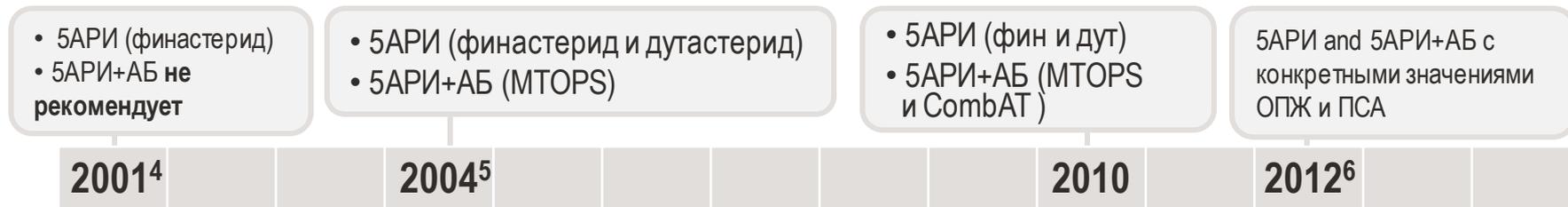
- 5АРИ (финастерид+дутастерид)
- 5АРИ+АБ (МТОПС)



- Рекомендации по использованию дутастерида и данные МТОПС увеличили число пациентов, получающих 5АРИ
- Выраженные различия между разными странами

Клинические рекомендации и клинический опыт: эволюция рекомендации 5АРИ и использования.

EAU guidelines recommend...



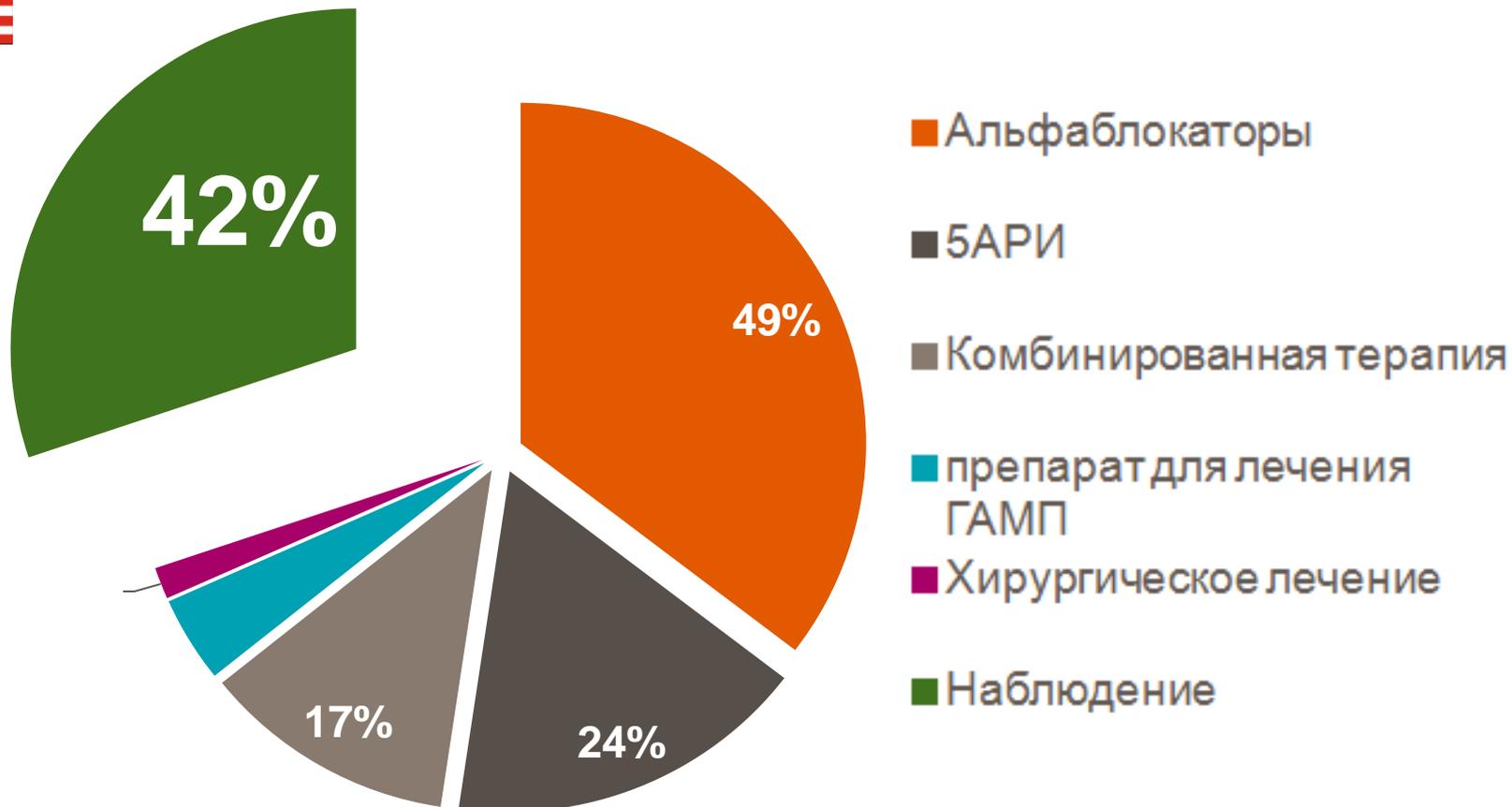
PI: days of treatment with 5ARI (alone or in combination) per year registered¹ divided by the number of men potentially treated with medical management (30% of all men >50 yr of age^{2,3}) divided by 360 days.

1. IMS MIDAS database 2001-2014; 2 Eurostat accessed on 20/01/16 through <http://ec.europa.eu/eurostat/data/database>; 3. Cornu JN, et al. Eur Urol 2010; 4. De la Rosette et al. EAU Guidelines on Benign Prostatic Hyperplasia (2001); 5. Madersbacher S et al. Eur Urol 2004;46:547-554; 6. Oelke M et al Management of Male Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS), incl. Benign Prostatic Obstruction (BPO) (2012)

Частота применения различных лекарственных средств в США при ДГПЖ



n=29064



Подходы к контролю СНМП:

активное наблюдение + образ жизни¹



Recommendations	LE	GR
Men with mild symptoms are appropriate for watchful waiting.	1b	A
Men with LUTS should always be offered lifestyle advice prior to or concurrent with treatment.	1b	A

Рекомендации	УД	УР
У пациентов с легкими СНМП возможно использование активного наблюдения	1b	A
У пациентов с СНМП рекомендовано изменение образа жизни до или во время лечения	1b	A

- Сокращение потребления жидкостей
- Отказ или умеренное потребление кофеина и алкоголя
- Использование приемов расслабленного и двойного мочеиспускания
- Массаж уретры
- Техники отвлечения внимания
- Повторная тренировка мочевого пузыря
- Анализ принимаемых лекарственных препаратов
- Лечение запоров

Основные изменения в клинических рекомендациях EAU 2016

1. Первое упоминание о исследовании **CONDUCT**
2. Новый раздел 5.5, посвященный терапии никтурии включает в себя **ингибиторы 5АРИ**
3. Изменение в рекомендации использования комбинации альфаблокатора и 5 АРИ

Основные изменения в клинических рекомендациях EAU 2016

1. Первое упоминание о исследовании **CONDUCT**

2. Новый раздел 5.5, посвященный терапии никтурии включает в себя ингибиторы **5АРИ**

3. Изменение в рекомендации использования комбинации альфаблокатора и 5 АРИ

Первое упоминание об исследовании Conduct



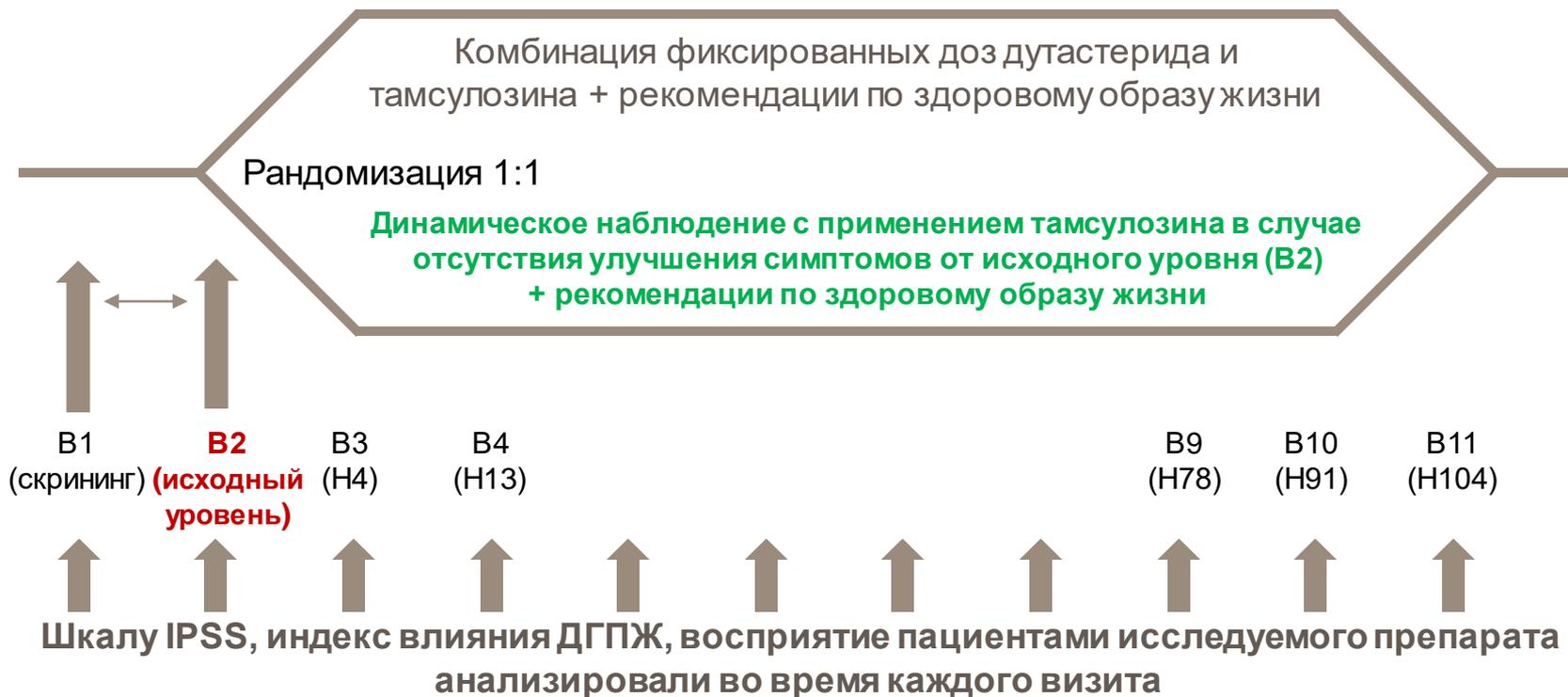
The CONDUCT study compared efficacy and safety of a fixed-dose combination of dutasteride and tamsulosin to a WW approach with the potential initiation of tamsulosin (step-up approach) in a 2-years RCT with a total of 742 patients. In both arms detailed lifestyle advice was given. This fixed-dose combination resulted in a rapid and sustained improvement in men with moderate LUTS at risk of disease progression, the difference in IPSS at 24 months was 1.8 points ($p < 0.001$) [215]. Furthermore, tamsulosin plus dutasteride significantly reduced the relative risk of clinical progression (mainly characterised as worsening in symptoms) by 43.1% when compared with WW, all, with an absolute risk reduction of 11.3% (NNT=9).

В 2-х летнем исследовании CONDUCT с участием 742 пациентов проводилась сравнительная оценка эффективности и безопасности фиксированной комбинации дутастерида и тамсулозина с тактикой активного наблюдения с возможной инициацией лечения тамсулозином. Обе группы получили советы по изменению образа жизни. Группа пациентов, получавших изначально фиксированную комбинацию, характеризовалась более выраженным уменьшением симптомов, различия к 24 месяцу составляли **1.8 балла** ($p < 0.001$). Комбинация тамсулозина и дутастерида достоверно **снижала относительный риск клинической прогрессии (в основном характеризующийся ухудшением симптоматики) на 43,1% по сравнению с динамическим наблюдением. Абсолютное снижение риска составляло 11,3% (n=9)**

Комбинированная терапия дутастеридом и тамсулозином: исследование CONDUCT

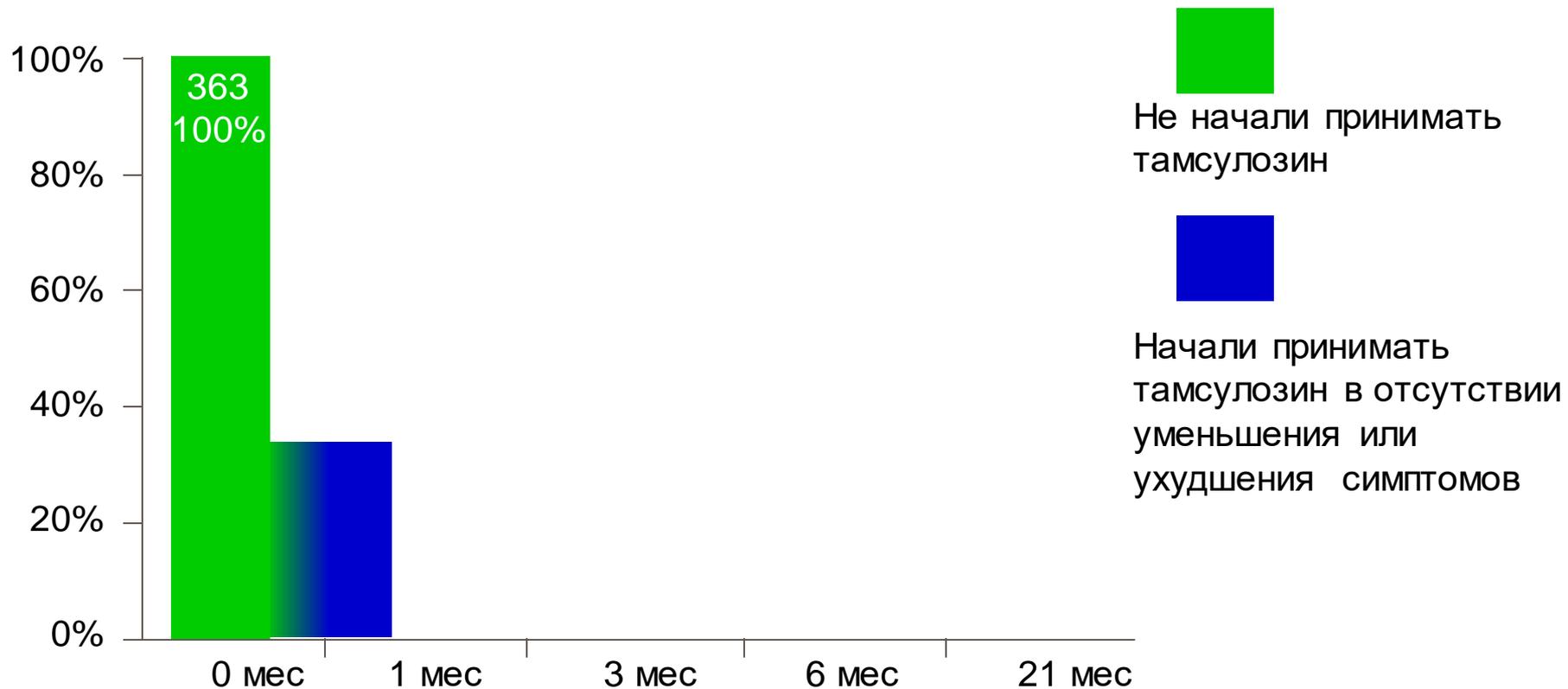


Дизайн исследования^{1,2}



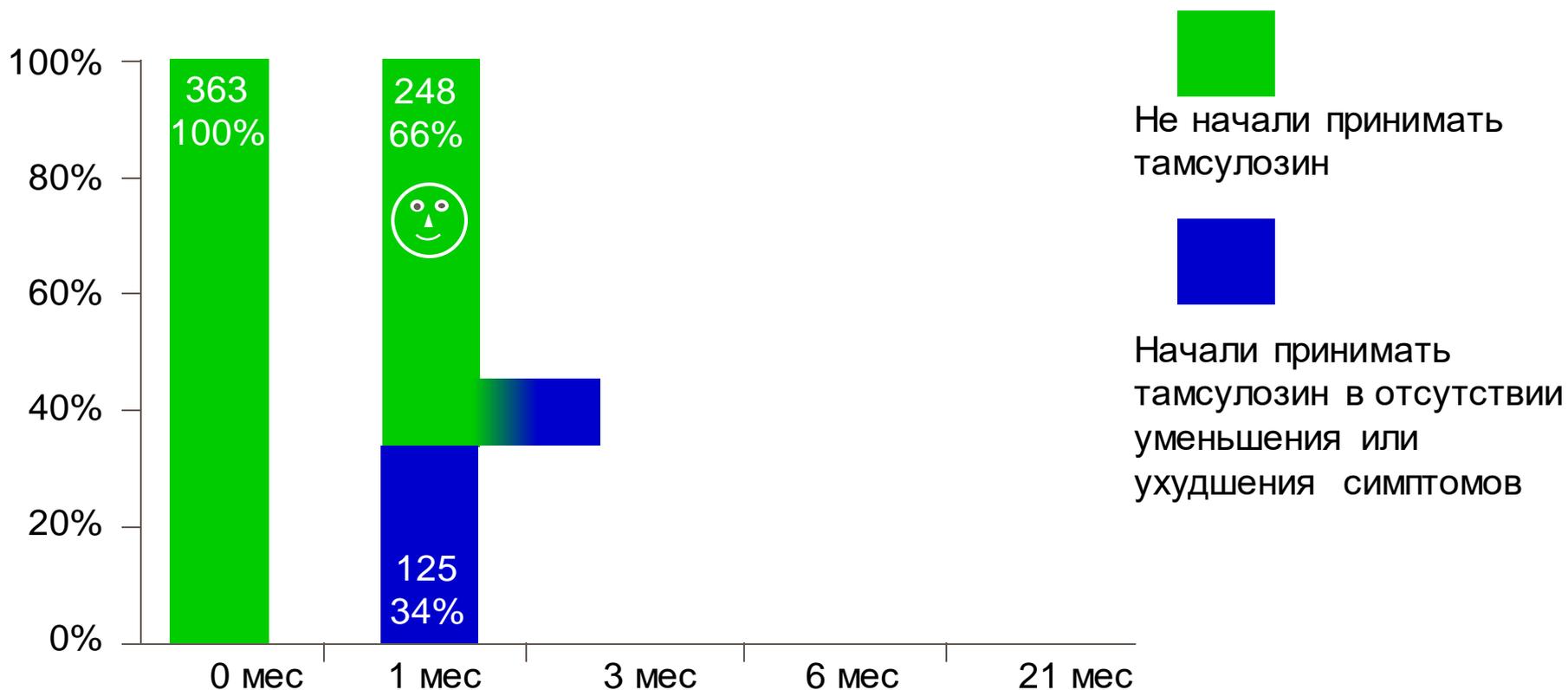
Добавление тамсулозина 0,4 мг один раз в сутки при необходимости, прием продолжался на протяжении всего исследования, если только пациент не прекращал свое участие досрочно

Переключение на применение тамсулозина в группе «динамического наблюдения*» 1,2



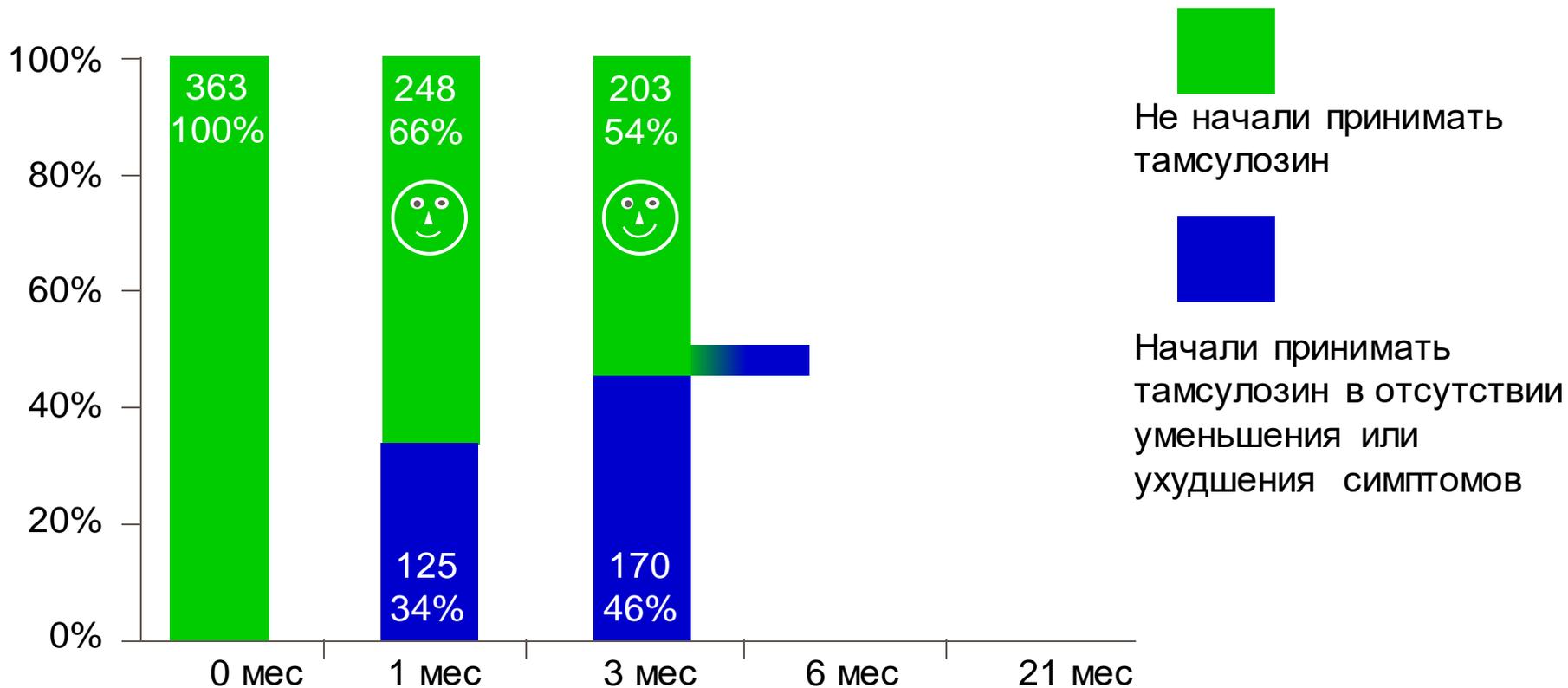
* При отсутствии уменьшения симптомов

Переключение на применение тамсулозина в группе «динамического наблюдения*» 1,2



* При отсутствии уменьшения симптомов

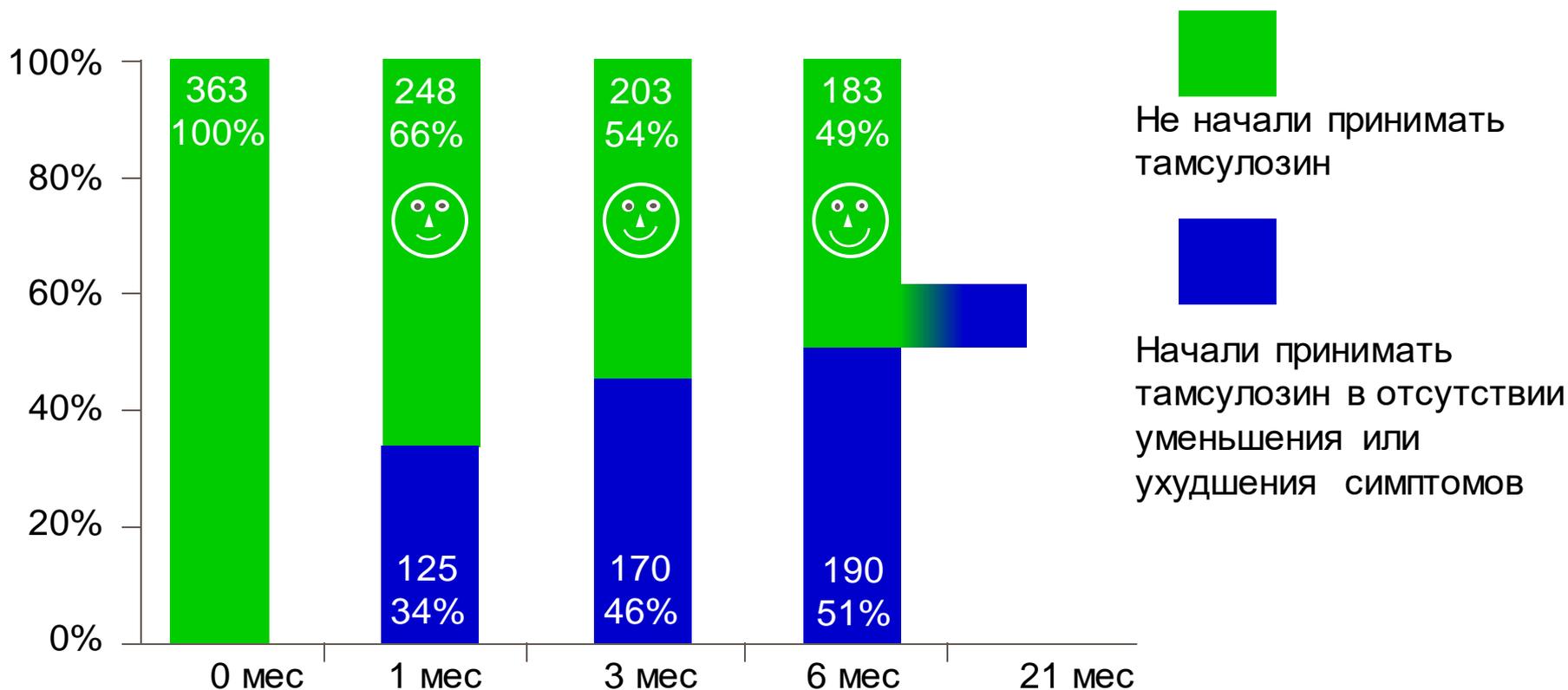
Переключение на применение тамсулозина в группе «динамического наблюдения*» 1,2



* При отсутствии уменьшения симптомов

Переключение на применение тамсулозина в группе «динамического наблюдения*» 1,2

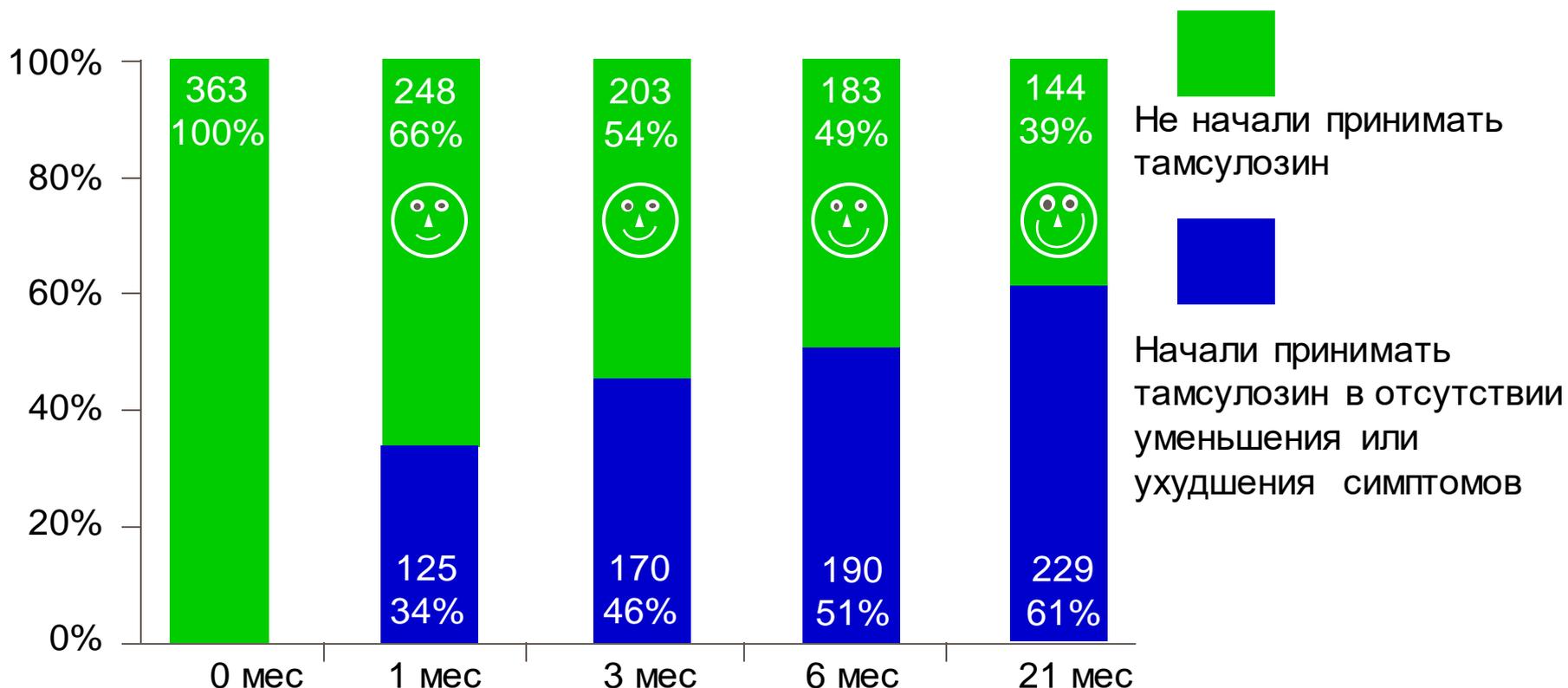
Переключение на тамсулозин происходило в течение первых 6 месяцев в 46% случаев



* При отсутствии уменьшения симптомов

Переключение на применение тамсулозина в группе «динамического наблюдения*» 1,2

Инициация применения тамсулозина в 25% происходила при отсутствии динамики симптоматики и в 69% при любом ухудшении

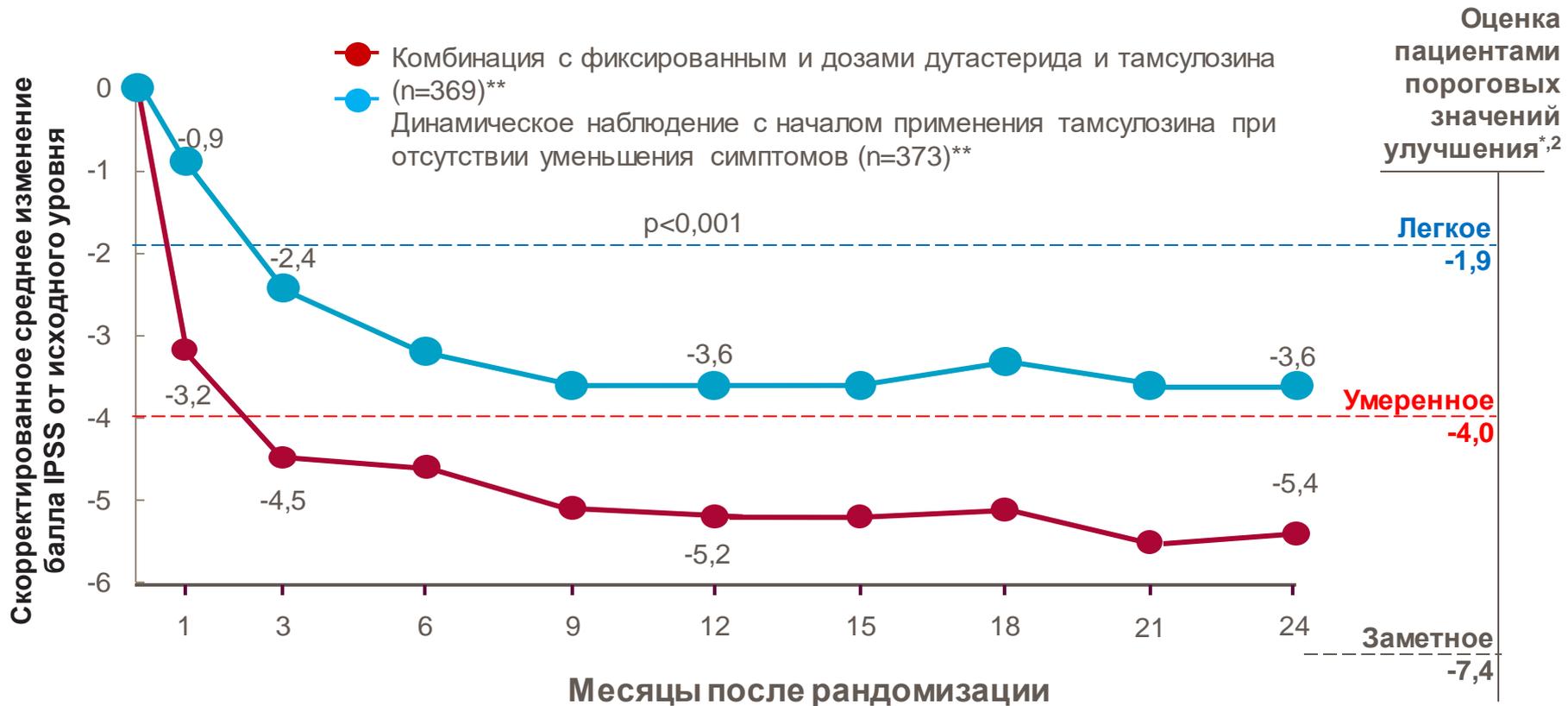


* При отсутствии уменьшения симптомов

Фиксированная комбинация дутастерида и тамсулозина обеспечивает быстрое и устойчивое уменьшение выраженности симптомов¹



Исследование CONDUCT



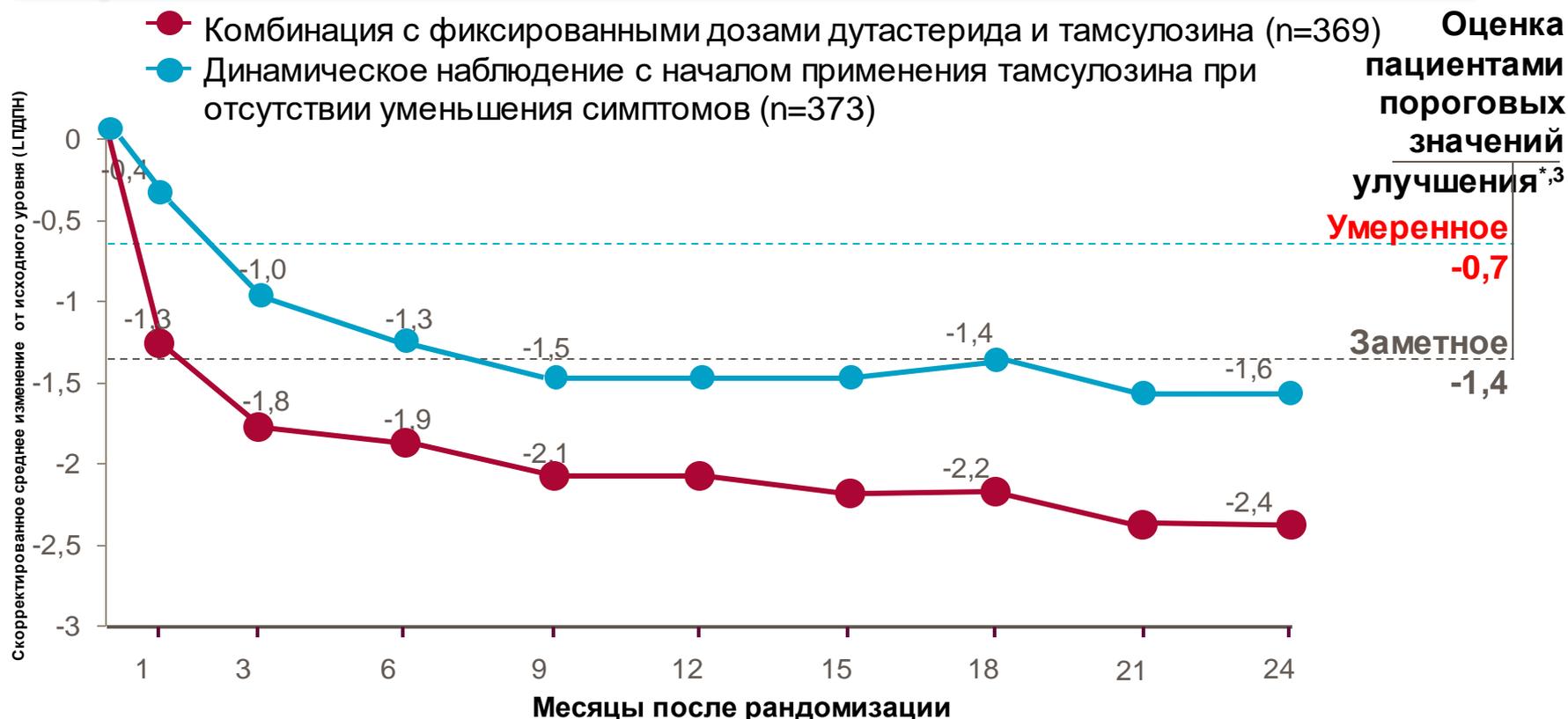
*Пороговые значения улучшения были выбраны для более низких исходных баллов IPSS (8-19)

***Обеим группам терапии предоставляли рекомендации по изменению образа жизни

Результаты, связанные с исходами для здоровья: Индекс влияния ДГПЖ



Индекс влияния ДГПЖ (ВИ, балл обеспокоенности) со временем снизился в обеих группах, и это снижение было выражено значительно сильнее ($p < 0,001$) в ходе всех визитов после исходного в группе терапии комбинацией с фиксированными дозами дутастерида и тамсулозина^{1,2,}**



*Пороговые значения улучшения были выбраны для более низких исходных баллов ВИ (< 5)

**Обеим группам терапии предоставляли рекомендации по изменению образа жизни

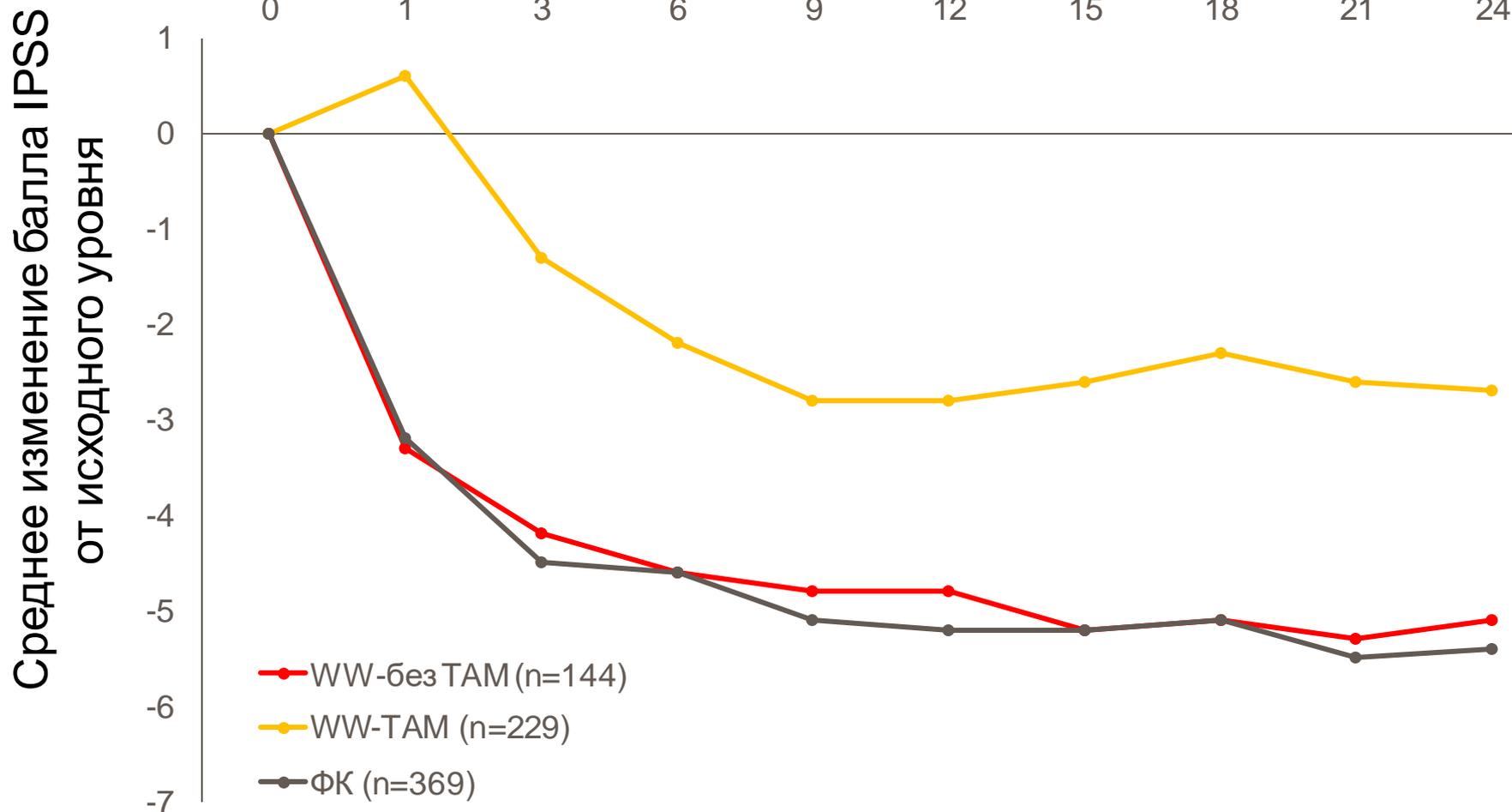
- В исследовании CONDUCT осуществляли сравнение препарата Дуодарт и рекомендаций по изменению образа жизни с возможной лекарственной терапией тамсулозином при ухудшении симптомов в популяции ранее не получавших лечение мужчин с риском прогрессирования ДГПЖ [1]
- Терапия препаратом Дуодарт совместно с рекомендациями по изменению образа жизни привели к [1]:
 - Значимо более выраженному уменьшению симптомов уже через 1 месяц и в ходе каждого из визитов после начала терапии в течение 2 лет лечения
 - Значимому снижению риска клинического прогрессирования ДГПЖ
- В группе пациентов, рандомизированных для активного наблюдения с возможной лекарственной терапией теамсулозином, у 39% (144/373) в отсутствие фармакологического вмешательства наблюдалось усиление симптомов [1]

-
- Механизмы, которые приводили к уменьшению симптомов в отсутствии фармакологического вмешательства, плохо изучены [1]
 - Для исследования этих механизмов был проведен *ретроспективный* анализ данных исследования CONDUCT [1]

Ретроспективный анализ исследования CONDUCT



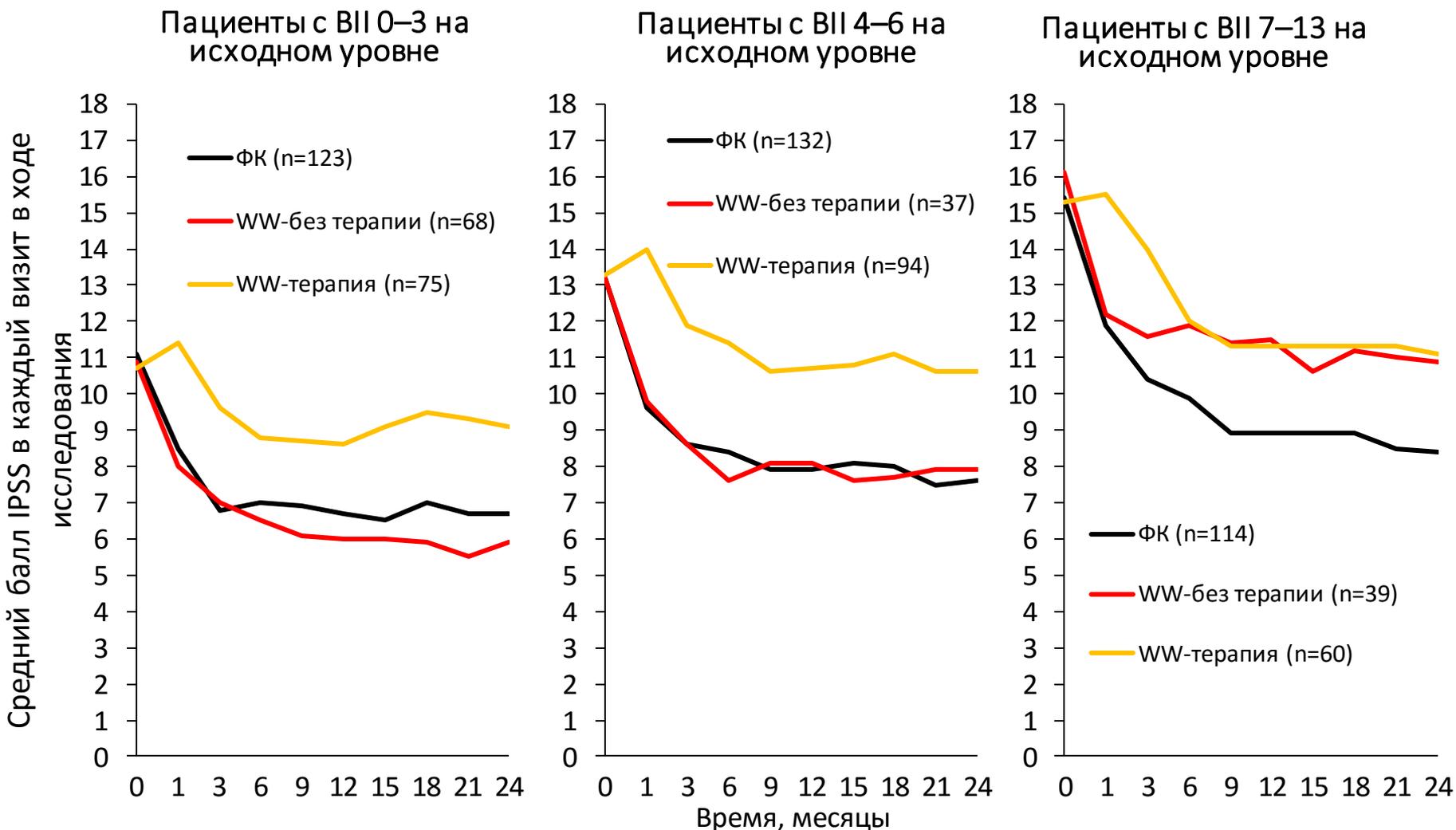
Среднее изменение балла IPSS от исходного уровня



Ретроспективный анализ исследования CONDUCT



Средний балл IPSS в каждый визит в ходе исследования по баллам BII на исходном уровне

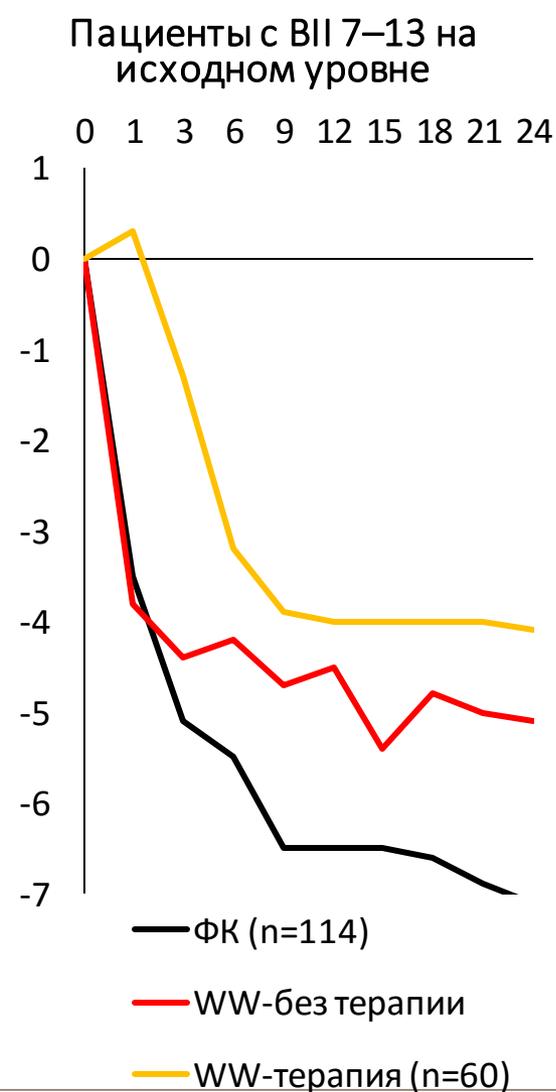
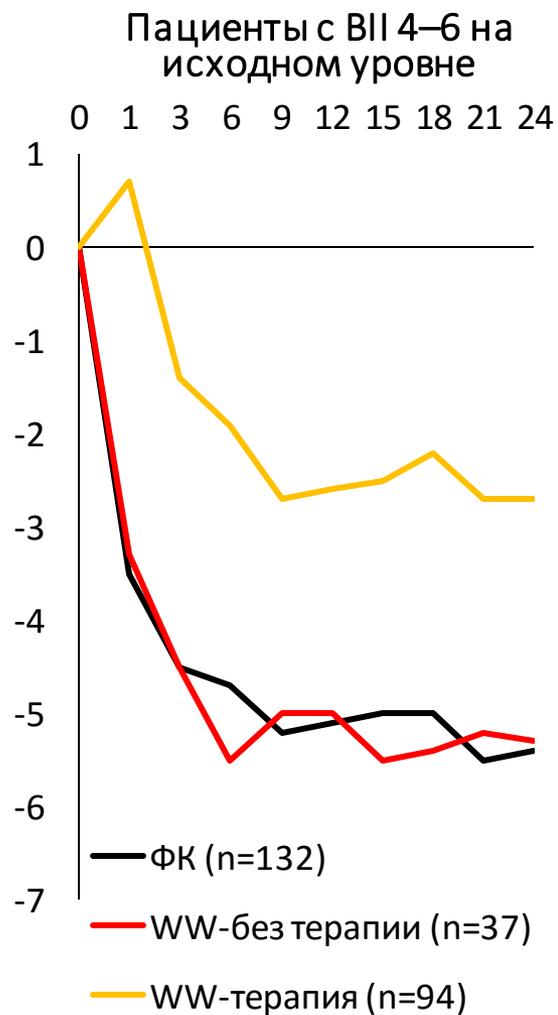
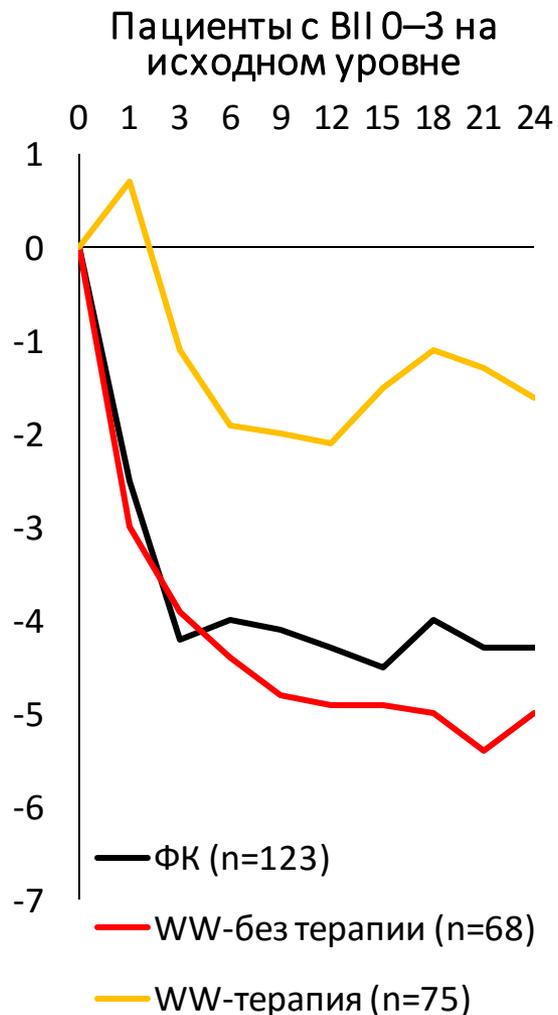


Ретроспективный анализ исследования CONDUCT



Среднее изменение балла IPSS от исходного уровня по баллам ВП

Среднее изменение балла IPSS
от исходного уровня



Выводы исследования CONDUCT *ретроспективный анализ*



Ретроспективный анализ не показал, как следует выявлять мужчин с умеренно выраженными симптомами **ДГПЖ** с **риском прогрессирования заболевания** (объем предстательной железы более 30 мл, ПСА более 1,5 нг/мл), которым помогли бы только рекомендации по изменению образа жизни

Он подтверждает предлагаемые в руководствах рекомендации о том, что у пациентов, **которых не беспокоит их состояние, не следует начинать терапию**

Мужчинам с умеренными симптомами ДГПЖ с риском прогрессирования заболевания, у которых также отмечают высокие баллы беспокойности, может быть необходима **немедленная комбинированная терапия (Дуодарт)**

Различия в результате по IPSS при стратификации по группам терапии и по возрасту не очевидны

НЯ, связанные с приемом препарата (у $\geq 2\%$ пациентов) в исследовании CONDUCT^{1,2}

	Комбинация фиксированных доз дутастерида и тамсулозина (n=369)	Динамическое наблюдение в сочетании с применением тамсулозина (n=229)
	Участников исследования, n (%)	
Все НЯ, связанные с приемом препарата	87 (24)	23 (10)
Эректильная дисфункция	29 (8)	0
Ретроградная эякуляция	18 (5)	9 (4)
Головокружение	9 (2)	4 (2)
Снижение полового влечения	9 (2)	0
Расстройство эякуляции	6 (2)	0
Потеря полового влечения	6 (2)	0
Головокружение	6 (2)	0

НЯ, связанные с приемом препарата и влияющие на сексуальную функцию, наблюдали у пациентов в течение первых 6 месяцев лечения, после чего частота нежелательных явлений со стороны сексуальной функции снизилась в ходе лечения

Исследование CONDUCT : профиль безопасности препарата Дуодарт™ соответствовал данным предыдущих исследований^{1,2}

- Наиболее часто наблюдаемые НЯ в обеих группах первичного лечения включали в себя эректильную дисфункцию и ретроградную эякуляцию
- Ни у одного пациента из группы препарата ДУОДАРТ™ не был диагностирован рак предстательной железы
- Случаи заболевания раком грудной железы зарегистрированы не были
- Сердечно-сосудистые события: Общее соотношение пациентов с сердечно-сосудистыми НЯ, представляющими особый интерес, в группах препарата ДУОДАРТ™ и динамического наблюдения с применением тамсулозина в случае отсутствия улучшения симптомов было одинаковым (1,9% и 1,6%)
- Непредвиденные нежелательные явления отсутствовали
- В группе препарата ДУОДАРТ™ СНЯ с летальным исходом не наблюдали. СНЯ с летальным исходом наблюдали у трех пациентов в группе динамического наблюдения с применением тамсулозина в случае отсутствия улучшения симптомов

1. Первое упоминание о исследовании
CONDUCT

2. Новый раздел 5.5, посвященный терапии
никтурии включает в себя **ингибиторы 5АРИ**

3. Изменение в рекомендации использования
комбинации альфаблокатора и 5 АРИ

Препараты для лечения дисфункции нижних мочевых путей

- *селективные альфа адреноблокаторы*
- *антимускариновые препараты*
- ***ингибиторы 5 альфаредуктазы***
- *ингибиторы фосфодиэстеразы 5 типа*

Раздел 5.5: Лечение никтурии у мужчин с СНМП



Доказательная база для использования 5АРИ при лечении никтурии

Ретроспективный анализ

World J Urol. 2014 Oct;32(5):1141-7. doi: 10.1007/s00345-014-1316-3. Epub 2014 Jun 6.

Impact of dutasteride on nocturia in men with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia (LUTS/BPH): a pooled analysis of three phase III studies.

Oelke M¹, Roehrborn CG, D'Ancona C, Wilson TH, Castro R, Manyak M.

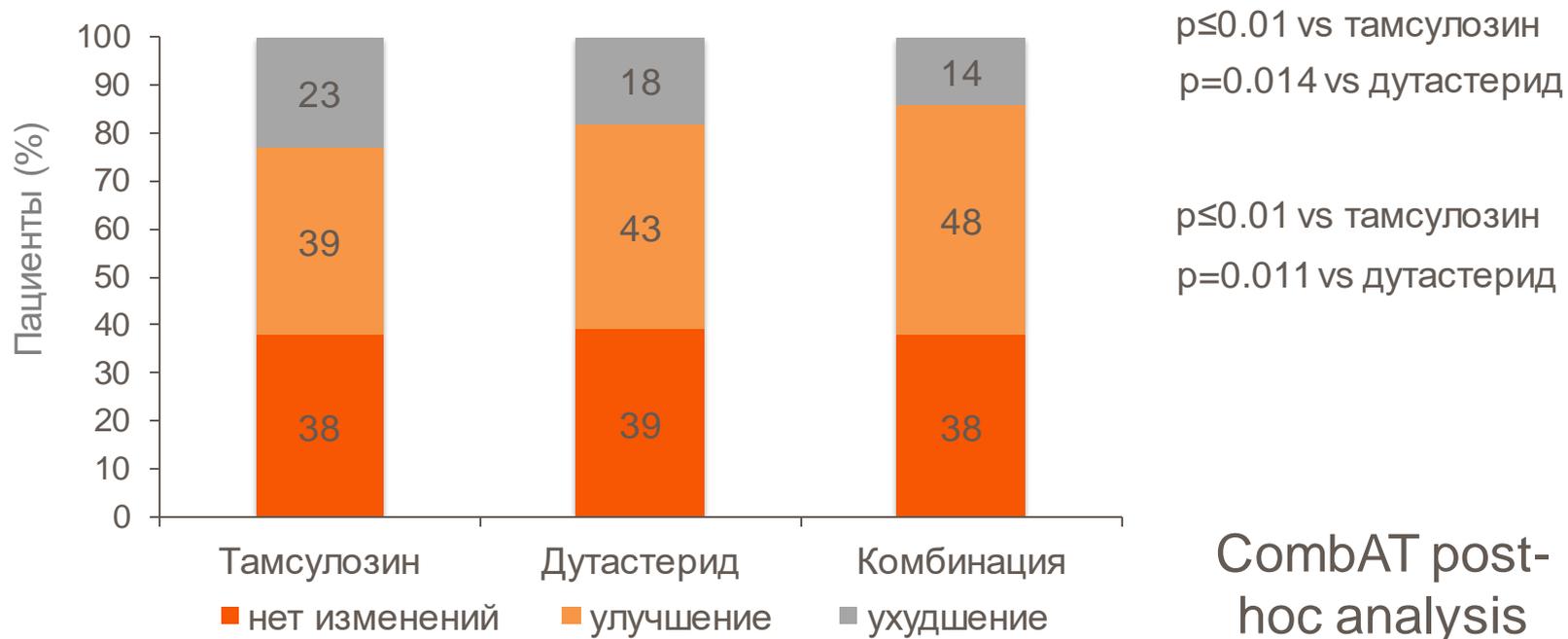
Ключевые факты:

- **Дутастерид** vs. Плацебо у мужчин с СНМП, обусловленных ДГПЖ.
- Ноктурия оценивалась с помощью IPSS Q7
- По сравнению с плацебо использование дутастерида через 24 месяца значительно уменьшало количество эпизодов никтурии

Комбинированная терапия дутастеридом и тамсулозином обеспечивает более значимое устранение никтурии*



77% мужчин с СНМП/ДГПЖ отмечают никтурию²



У 60% пациентов, получающих комбинированную терапию произошло уменьшение количества эпизодов никтурии^{1*}

*за 4 года

Adapted from Oelke et al. Eur Urol Suppl. Abstract presented at EAU 2013 congress.

* $P \leq 0.01$ combination versus tamsulosin; † $p = 0.014$ combination versus dutasteride; ‡ $p = 0.011$ combination versus dutasteride.

1. Matthias Oelke, Claus G. Roehrborn et al. World J Urol (2014) 32:1133–1140

2. Montorsi F et al. Int J Clin Pract. 2013;67:103–104. * У пациентов с IPSS Q7≥2; у 34% пациентов с IPSS Q7<2 через 4 года с момента начала терапии

Эффективность комбинации финастерид + доксазозин сравнима с монотерапией доксазозином в снижении никтурии*



Ретроспективный анализ MTOPS

*за 4 года

Адаптировано из Johnson TM 2nd et al. J Urol. 2007;178:2045–2050.

Раздел 5.5: Лечение никтурии у мужчин с СНМП



Назначение ингибиторов 5АРИ может быть рекомендовано пациентам со среднетяжелыми СНМП и увеличенной простатой (>40 мл)

Recommendations	LE	GR
Treatment should aim to address underlying causative factors, which may be behavioural, systemic condition(s), sleep disorders, lower urinary tract dysfunction, or a combination of factors.	4	A*
Discuss lifestyle changes to reduce nocturnal urine volume and episodes of nocturia, and improve sleep quality.	3	A*
Desmopressin may be prescribed to decrease nocturia due to nocturnal polyuria in men under the age of 65. Screening for hyponatremia must be undertaken at baseline, during dose titration and during treatment.	1a	A
α 1-adrenergic antagonists may be offered to men with nocturia associated with LUTS.	1b	B
Anti-muscarinic drugs may be offered to men with nocturia associated with overactive bladder.	1b	B
<u>5α-reductase inhibitors</u> may be offered to men with nocturia who have moderate-to-severe LUTS and an enlarged <u>prostate (> 40 mL)</u> .	1b	C
Do not offer PDE5Is for the treatment of nocturia.	1b	B
A trial of timed diuretic therapy may be offered to men with nocturia due to nocturnal polyuria. Screening for hyponatremia should be undertaken at baseline and during treatment.	1b	C
Agents to promote sleep may be used to aid return to sleep in men with nocturia.	2	C

1. Первое упоминание о исследовании **CONDUCT**
2. Новый раздел 5.5, посвященный терапии **никтурии** включает в себя **ингибиторы 5АРИ**
3. Изменение в рекомендации использования комбинации альфаблокатора и 5 АРИ

Рекомендации



Комбинация альфа адреноблокатора и ингибитора 5АРИ

2015

Recommendation	LE	GR
Combination treatment with an α_1 -blocker together with a 5 α -reductase inhibitor can be offered to men with troublesome moderate-to-severe LUTS, enlarged prostate and reduced Q _{max} (men likely to develop disease progression).	1b	A

Рекомендации	УД	УР
Комбинация альфаблокатора и ингибитора 5АРИ может быть назначена пациентам со среднетяжелыми СНМП, увеличенной простатой и уменьшенным Qmax	1b	A

2016

Recommendation	LE	GR
Offer combination treatment with an α_1 -blocker and a 5 α -reductase inhibitor to men with moderate-to-severe LUTS and risk of disease progression (e.g. prostate volume > 40 mL).	1b	A

Рекомендации	УД	УР
Пациентам показано назначение комбинации альфаадреноблокатора и ингибитора 5АРИ при среднетяжелых СНМП и наличием риска прогрессии заболевания (объем простаты более 40 мл)	1b	A

Краткая инструкция

Перед назначением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полной версией инструкции по применению.

Торговое название препарата: **Дуодарт®**

Группировочное наименование: дутастерид + тамсулозин.

Фармакологическая группа: простаты гиперплазии доброкачественной средство лечения.

Лекарственная форма: капсулы с модифицированным высвобождением.

Показания к применению: Лечение и профилактика прогрессирования доброкачественной гиперплазии предстательной железы.

Противопоказания: Повышенная чувствительность к дутастериду, другим ингибиторам 5- α редуктазы, тамсулозину или любому другому компоненту, входящему в состав препарата. Ортостатическая гипотензия (в т.ч. в анамнезе). Выраженная печеночная недостаточность. Возраст до 18 лет. Применение препарата противопоказано женщинам и детям.

Способ применения: Рекомендуемая доза препарата Дуодарт одна капсула внутрь один раз в сутки, спустя приблизительно 30 минут после одного и того же приема пищи.

Побочные явления: Эректильная дисфункция, снижение либидо, нарушение эякуляции, гинекомастия, аллергические реакции (включая сыпь, зуд, крапивницу, локализованный отек), головокружение и ангионевротический отек.

Применение при беременности и лактации: Препарат Дуодарт противопоказан для применения у женщин. Нет данных о выделении дутастерида или тамсулозина с грудным молоком.

Взаимодействие с другими препаратами: Дутастерид: При проведении исследований взаимодействия дутастерида с тамсулозином, теразозином, варфарином, дигоксином и колестирамином у человека каких-либо клинически значимых фармакокинетических или фармакодинамических взаимодействий не отмечалось. Тамсулозин: Имеется теоретический риск усиления гипотензивного эффекта при применении тамсулозина совместно с препаратами, способными снижать артериальное давление, включая анестетики, ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа и другие α_1 -адреноблокаторы. Не следует применять препарат Дуодарт в комбинации с другими α_1 -адреноблокаторами. **Форма выпуска:** Капсулы с модифицированным высвобождением, 0,5 мг + 0,4 мг. По 30, 90 капсул во флаконе из полиэтилена высокой плотности.

Перед применением следует ознакомиться с полной версией инструкции по применению. Полные указания по применению препарата (полную инструкцию) можно получить по адресу ЗАО“ГлаксоСмитКляйн

Трейдинг”: 121614, Москва, ул. Крылатская, д. 17, стр.3 Тел.: (495) 777-8900, факс: (495) 777-8901

- **Регистрационный номер** ЛС-000052
- **Торговое наименование препарата** Аводарт
- **Международное непатентованное название (МНН)** дутастерид
- **Лекарственная форма** капсулы
- **Показания к применению** Монотерапия и комбинированная терапия с $\alpha 1$ -адреноблокаторами: лечение и профилактика прогрессии доброкачественной гиперплазии предстательной железы
- **Противопоказания** Применение препарата противопоказано женщинам и детям. **С осторожностью** Печеночная недостаточность. **Применение при беременности и лактации** Препарат Аводарт противопоказан женщинам. Дутастерид не изучался у женщин, так как доклинические данные свидетельствуют о том, что подавление уровня ДГТ может вызывать торможение развития наружных половых органов у плода мужского пола. Нет данных о проникновении дутастерида в грудное молоко. **Способ применения и дозы** Дутастерид можно применять в виде монотерапии, а также в комбинации с $\alpha 1$ -адреноблокаторами. Взрослые мужчины (включая пожилых) одна капсула (0.5мг) один раз в сутки перорально. Коррекции доз у пациентов с нарушениями функции почек не требуется, у пациентов с нарушениями функции печени необходимо соблюдать осторожность.
- **Побочные действия** Эректильная дисфункция, снижение либидо, нарушение эякуляции, гинекомастия, аллергические реакции (включая сыпь, зуд, крапивницу, локализованный отек), головокружение и ангионевротический отек. **Передозировка** При подозрении на передозировку достаточно проводить симптоматическое и поддерживающее лечение.
- **Взаимодействие с другими препаратами** Дутастерид не ингибирует *in vitro* ферменты системы цитохрома P450 человека, участвующие в метаболизме лекарственных препаратов. При проведении исследований взаимодействия дутастерида с тамсулозином, теразозином, варфарином, дигоксином и колестирамином у человека каких-либо клинически значимых фармакокинетических или фармакодинамических взаимодействий не отмечалось. При применении дутастерида одновременно с гиполипидемическими препаратами, ингибиторами АПФ, бета-адреноблокаторами, блокаторами кальциевых каналов, кортикостероидами, диуретиками, нестероидными противовоспалительными препаратами, ингибиторами фосфодиэстеразы V-го типа и хинолоновыми антибиотиками каких-либо значимых нежелательных лекарственных взаимодействий не наблюдалось.
- **Особые указания** У пациентов необходимо проводить пальцевое ректальное исследование и другие методы диагностики рака предстательной железы до начала лечения препаратом Аводарт и периодически повторять их в процессе лечения для исключения развития РПЖ. Форма выпуска, условия выписки: По 10 капсул в ПВХ/ПВДХ/АI блистеры. По 3 или 9 блистеров вместе с инструкцией по применению, отпускается по рецепту. Перед применением следует ознакомиться с полной версией инструкции по медицинскому применению препарата. Для получения дополнительной информации и для сообщения о нежелательном явлении на препарат ГСК обращайтесь в ЗАО «ГлаксоСмитКляйн Трейдинг» по адресу: 121614, Москва, ул. Крылатская, д. 17, стр. 3, либо по тел.: (495) 777-8900, факсу: (495) 777-8901, электронной почте ru.safety@gsk.com.



**Благодарю за
внимание!**