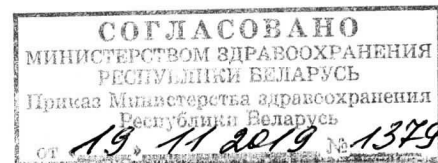


ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению лекарственного препарата
КСЕНИКАЛ®



1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

КСЕНИКАЛ® капсулы 120 мг

Международное непатентованное наименование: Орлистат (Orlistat)

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Каждая капсула содержит 120 мг орлистата.

Полный перечень вспомогательных веществ смотрите в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Твердые желатиновые капсулы № 1, непрозрачные, бирюзового цвета. Содержимое капсул – pellets белого или почти белого цвета. На корпусе капсулы имеется надпись «XENICAL 120».

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания

Ксеникал® показан в сочетании с умеренно гипокалорийной диетой для лечения пациентов больных ожирением, у которых индекс массы тела (ИМТ) превышает или равен 30 кг/м^2 , или пациентов с избыточной массой тела ($\text{ИМТ} \geq 28 \text{ кг/м}^2$), имеющих связанные с ожирением факторы риска.

Лечение орлистатом следует отменить после 12 недель терапии, если массу тела не удастся снизить как минимум на 5 % от исходной.

4.2 Режим дозирования и способ применения

Взрослые

Рекомендуемая доза орлистата – одна капсула 120 мг, которую принимают непосредственно перед каждым основным приемом пищи или во время приема пищи, или не позднее чем через час после приема пищи, запивая водой. Если прием пищи пропущен или пища не содержит жиров, то дозу орлистата следует пропустить.

Пациенту следует придерживаться сбалансированной, умеренно гипокалорийной диеты с содержанием приблизительно 30 % калорий суточного рациона в виде жиров. Рекомендуется диета, богатая фруктами и овощами. Суточное потребление жиров, углеводов и белков необходимо распределять на три основных приема.

Дозы орлистата свыше 120 мг три раза в сутки не показали способности приводить к усилению терапевтического эффекта.

Действие орлистата приводит к увеличению концентрации жира в каловых массах уже через 24-48 часов после приема дозы препарата. После отмены терапии содержание жира в каловых массах в течение 48-72 часов обычно возвращается к уровню, который был до начала лечения.

Особые группы пациентов

Действие орлистата у пациентов с нарушением функции печени и/или почек, пациентов детского и пожилого возраста не изучалось.

Релевантные показания к применению препарата Ксеникал® у детей отсутствуют.

3458 - 2019

4.3 Противопоказания

- Повышенная чувствительность к действующему веществу или одному из вспомогательных веществ
- Синдром хронической мальабсорбции
- Холестаз
- Грудное вскармливание

4.4 Особые указания и меры предосторожности

В клинических исследованиях при лечении орлистатом снижение массы тела было меньше у больных сахарным диабетом II типа, чем у пациентов без сахарного диабета. Во время приема орлистата лечение гипогликемическими лекарственными средствами должно тщательно мониторироваться.

Не рекомендуется применять орлистат совместно с циклоспорином (смотрите раздел 4.5).

Пациентов следует информировать о необходимости строго придерживаться полученных рекомендаций по соблюдению диеты (смотрите раздел 4.2).

При приеме орлистата на фоне диеты с высоким содержанием жиров (например, в рационе, содержащем 2000 ккал/сутки > 30 % калорий поступает в виде жиров, что приравнивается к > 67 г жира) вероятность развития побочных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта может увеличиваться (смотрите раздел 4.8). Суточное потребление жиров следует распределять на три основных приема. Если орлистат принимают с пищей с высоким содержанием жиров, вероятность развития побочных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта может увеличиваться.

При лечении препаратом Ксеникал[®] сообщалось о случаях ректального кровотечения. В случае развития у пациента тяжелых и/или персистирующих симптомов лечащему врачу следует назначить такому пациенту соответствующее дополнительное обследование.

Рекомендуется использовать дополнительный метод контрацепции, чтобы предотвратить потенциальную неэффективность пероральной контрацепции, которая возможна в случае тяжелой диареи (смотрите раздел 4.5).

У пациентов, получающих лечение совместно с пероральными антикоагулянтами, следует контролировать показатели коагулограммы (смотрите разделы 4.5 и 4.8).

Применение орлистата может быть связано с гипероксалурией и оксалатной нефропатией, которая иногда приводит к развитию почечной недостаточности. Повышенному риску подвергаются пациенты с сопутствующей хронической болезнью почек и/или обезвоживанием (смотрите раздел 4.8).

Редко возможны случаи гипотиреоза и/или недостаточно контролируемого гипотиреоза. Механизм этого явления, хотя он не доказан, может включать снижение всасывания солей йода и/или левотироксина (смотрите раздел 4.5).

Пациенты, принимающие противосудорожные препараты: Орлистат может нарушать эффективность противосудорожной терапии путем снижения всасывания противосудорожных препаратов, что приводит к судорогам (смотрите раздел 4.5).

Антиретровирусные препараты для лечения ВИЧ. Потенциально орлистат может снижать всасывание антиретровирусных препаратов для лечения ВИЧ и отрицательно сказываться на их эффективности (смотрите раздел 4.5).

3458 - 2019

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие формы взаимодействия

Циклоспорин

Снижение плазменной концентрации циклоспорина отмечалось в исследованиях лекарственного взаимодействия, а также сообщалось в нескольких клинических случаях совместного применения орлистата и циклоспорина. Это может привести к снижению иммуносупрессивной эффективности циклоспорина. Поэтому не рекомендуется сочетать прием данных лекарственных средств (смотрите раздел 4.4). Однако, если невозможно избежать одновременного применения орлистата и циклоспорина, то у пациентов, которые получают лечение циклоспорином, следует чаще определять концентрации циклоспорина в крови после добавления орлистата к терапии и после его отмены. Концентрацию циклоспорина в крови необходимо контролировать до момента ее стабилизации.

Акарбоза

Из-за отсутствия исследований фармакокинетического взаимодействия следует избегать одновременного применения орлистата и акарбозы.

Пероральные антикоагулянты

При приеме варфарина или других антикоагулянтов в комбинации с орлистатом необходимо контролировать показатели международного нормализованного отношения (МНО) (смотрите раздел 4.4).

Жирорастворимые витамины

Лечение совместно с орлистатом потенциально может уменьшать всасывание жирорастворимых витаминов (А, D, Е и К).

В клинических исследованиях у подавляющего большинства пациентов, получавших лечение орлистатом четыре полных года, уровень витаминов А, D, Е К и бета-каротина оставался в пределах нормы. Для обеспечения полноценного питания пациентов, соблюдающих гипокалорийную диету, следует предупреждать о необходимости включения в суточный рацион достаточного количества овощей и фруктов. Также следует рассмотреть вопрос о назначении поливитаминных препаратов. Если рекомендован прием поливитаминных препаратов, то их следует принимать не менее чем через два часа после приема орлистата или перед сном.

Амиодарон

У ограниченного числа здоровых добровольцев, получавших орлистат, после приема однократно разовой дозы амиодарона отмечалось снижение плазменной концентрации амиодарона. У пациентов, находящихся на терапии амиодароном, клиническое значение данного эффекта недостаточно прояснено, но в отдельных случаях может быть клинически выраженным. Пациенты, получающие одновременно амиодарон и орлистат, должны быть под особо тщательным клиническим наблюдением и мониторингом ЭКГ.

Случаи возникновения судорог отмечали у пациентов, получавших лечение одновременно орлистатом и противоэпилептическими препаратами, например, вальпроатом, ламотриджином; в развитии данного нежелательного явления нельзя исключать причинную связь с лекарственным взаимодействием. Таких пациентов необходимо постоянно контролировать на предмет возможных изменений в частоте и/или тяжести судорог.

Редко возможны случаи гипотиреоза и/или неадекватного контроля гипотиреоза. Механизм этого явления, хотя он не доказан, может включать снижение всасывания солей йода и/или левотироксина (смотрите раздел 4.4).

Имеются сообщения о нескольких случаях снижения эффективности антиретровирусных препаратов для лечения ВИЧ, антидепрессантов и нейролептиков (включая литий), которая совпадала с началом лечения орлистатом у пациентов с ранее достигнутым адекватным

контролем соответствующего заболевания. У таких пациентов лечение орлистатом необходимо начинать после тщательного взвешивания соотношения риск/польза.

Отсутствие взаимодействия

Взаимодействий с амитриптилином, аторвастатином, бигуанидами, дигоксином, фибратами, флуоксетином, лозартаном, фенитоином, фентермином, правастатином, нифедипином в форме выпуска Гастроинтестинальная Терапевтическая Система (ГИТС), нифедипином с замедленным высвобождением, сибутрамином и алкоголем не наблюдалось. Отсутствие подобных взаимодействий было показано в специальных исследованиях межлекарственного взаимодействия.

В специальных исследованиях межлекарственного взаимодействия было продемонстрировано отсутствие взаимодействия между пероральными контрацептивами и орлистатом. Однако орлистат может опосредованно снижать эффективность пероральных контрацептивов и в отдельных случаях приводить к незапланированной беременности. В случае тяжелой диареи рекомендуются дополнительный метод контрацепции (смотрите раздел 4.4).

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Клинические данные относительно применения орлистата во время беременности отсутствуют. Исследования на животных не указывают на прямые либо косвенные эффекты препарата на беременность, развитие эмбриона/плода, роды или постнатальное развитие плода (смотрите раздел 5.3).

Следует соблюдать осторожность при назначении препарата беременным женщинам.

Поскольку неизвестно, выводится ли орлистат с грудным молоком, препарат противопоказан во время кормления грудью.

4.7 Влияние на способность к вождению транспортных средств и работу с машинами

Ксеникал® не влияет на способность к вождению транспортных средств и работе с машинами.

4.8 Побочное действие

По своему происхождению побочные реакции на орлистат возникают преимущественно со стороны пищеварительного тракта. При длительном применении орлистата частота нежелательных явлений снижалась.

Ниже нежелательные явления перечисляются по системно-органным классам и частоте встречаемости. Частота встречаемости определена следующим образом: очень частые ($\geq 1/10$), частые (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечастые (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редкие (от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$) и очень редкие ($< 1/10,000$), включая отдельные сообщения о развитии побочных реакций.

В каждой категории частоты встречаемости сгруппированные нежелательные эффекты указаны в порядке убывания их тяжести.

Нижеследующая таблица нежелательных эффектов (в первый год лечения) содержит нежелательные явления, которые в клинических исследованиях продолжительностью 1 и 2 года возникали с частотой $> 2\%$ и с распространенностью на $\geq 1\%$ больше, чем в группе плацебо.

3458 - 2019

Класс системы органов	Побочная реакция/нежелательное явление
Нарушения со стороны нервной системы Очень часто:	Головная боль
Нарушения со стороны дыхательной системы, грудной клетки и средостения Очень часто:	Инфекция верхних дыхательных путей
Часто:	Инфекция нижних дыхательных путей
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта Очень часто:	Боль в животе/дискомфорт Жирные выделения из прямой кишки Выделение газов с некоторым количеством выделений Императивные позывы к дефекации Стеаторея Метеоризм Жидкие испражнения Маслянистые испражнения Учащение дефекации
Часто:	Боль в прямой кишке/дискомфорт «Мягкие» испражнения Недержание кала Вздутие живота* Поражение зубов Поражение десен
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей Часто:	Инфекция мочевыводящих путей
Нарушения со стороны обмена веществ и питания Очень часто:	Гипогликемия*
Инфекции и инвазии Очень часто:	Грипп
Общие нарушения и осложнения в месте введения Часто:	Утомляемость
Нарушения со стороны половых органов и молочной железы Часто:	Нерегулярный менструальный цикл
Нарушения психики Часто:	Тревожные состояния

* Только специфические побочные реакции на лечение, которые возникли у пациентов с сахарным диабетом II типа с частотой > 2 % и с распространенностью на ≥ 1 % больше, чем в группе плацебо.

В клинических исследованиях продолжительностью 4 года общая структура распределения побочных явлений была подобна таковой, о которой сообщалось в исследованиях продолжительностью 1 и 2 года; при этом общая распространенность побочных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта, которые возникли в первый год, уменьшалась с каждым годом на протяжении 4-летнего периода.

Нижеследующая таблица нежелательных эффектов основана на спонтанно поступающих сообщениях в постмаркетинговом периоде наблюдения, поэтому частота нежелательных эффектов остается неизвестной.

Класс системы органов	Побочная реакция
Лабораторные показатели	Повышение активности трансаминаз и щелочной фосфатазы. У пациентов, получавших лечение антикоагулянтами совместно с орлистатом, сообщалось о случаях снижения протромбина, повышения МНО и снижения эффективности антикоагулянтной терапии, которое приводило к изменениям гемостатических показателей (смотрите разделы 4.4 и 4.5).
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Ректальные кровотечения Дивертикулит Панкреатит
Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки	Буллезная сыпь
Нарушения со стороны иммунной системы	Реакции гиперчувствительности (например, зуд, сыпь, крапивница, ангионевротический отек, бронхоспазм и анафилаксия)
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Желчнокаменная болезнь Гепатит, возможны серьезные случаи гепатита. Сообщалось об отдельных случаях с летальным исходом или случаях, требующих трансплантации печени.
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Оксалатная нефропатия, которая может приводить к развитию почечной недостаточности.

Извещение о предполагаемых побочных реакциях

Важно сообщать о предполагаемых побочных реакциях после регистрации медицинского препарата. Это позволяет продолжать мониторинг отношения риска и пользы от медицинского препарата. Просьба к работникам здравоохранения сообщать о любых предполагаемых побочных реакциях через национальную систему репортирования.

4.9 Передозировка

У добровольцев с нормальной массой тела и больных ожирением изучали однократный прием орлистата в дозе 800 мг и прием орлистата в дозе 400 мг три раза в сутки в течение 15 дней, данных о развитии выраженных побочных эффектов получено не было. Кроме того, больные ожирением получали орлистат в дозе 240 мг три раза в сутки в течение 6 месяцев. В большинстве случаев передозировки орлистата, сообщения о которой получены в постмаркетинговый период наблюдения, либо не сообщалось о нежелательных явлениях, либо сообщалось о нежелательных явлениях, которые были аналогичны зарегистрированным при применении препарата в рекомендованной дозе.

В случае значительной передозировки орлистата рекомендуется наблюдать за состоянием пациента в течение 24 часов. По данным исследований, проводившихся на людях и на животных, любой системный эффект, обусловленный липазоингибирующими свойствами орлистата, может быть быстро обратимым.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ^{3/5 8} - 2019

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: препарат для лечения ожирения периферического действия, код АТХ [A08AB01].

Орлистат – мощный специфический ингибитор пищеварительных липаз, обладающий продолжительным эффектом. Его терапевтическое действие осуществляется в просвете желудка и тонкого кишечника путем образования ковалентной связи с активным сериновым участком желудочной и панкреатической липаз. Инактивированный фермент при этом теряет способность расщеплять жиры пищи, поступающие в форме триглицеридов, на всасывающиеся свободные жирные кислоты и моноглицериды.

В исследованиях продолжительностью 2 года и в исследовании продолжительностью 4 года в группе, получавшей орлистат, и группе, получавшей плацебо, применяли гипокалорийную диету в сочетании с лечением.

Суммарный анализ данных из 5 2-летних исследований применения орлистата и гипокалорийной диеты показал, что после 12 недель лечения 37 % пациентов, получавших орлистат, и 19 % пациентов, получавших плацебо, продемонстрировали снижение массы тела не менее чем на 5 % от исходного показателя. Из них 49 % пациентов, получавших лечение орлистатом, и 40 % пациентов, получавших плацебо, в первый год лечения продолжили снижать массу тела на ≥ 10 % от исходного показателя. С другой стороны, из числа пациентов, которым не удалось снизить массу тела на 5 % от исходного показателя после 12 недель лечения, только 5 % пациентов, получавших лечение орлистатом, и 2 % пациентов, получавших лечение плацебо, в первый год лечения продолжили снижать массу тела на ≥ 10 % от исходного показателя. В целом после одного года лечения доля пациентов, которые принимали орлистат в дозе 120 мг и потеряли 10 % массы тела или более, составила 20 % в группе пациентов, принимавших орлистат в дозе 120 мг, по сравнению с 8 % пациентов, принимавших плацебо. Средняя разница в потере массы тела между пациентами, получавшими препарат, и пациентами, получавшими плацебо, составила 3,2 кг.

Данные из клинического исследования XENDOS продолжительностью 4 года показали, что после 12 недель лечения 60 % пациентов, получавших орлистат, и 35 % пациентов, получавших плацебо, продемонстрировали потерю массы тела не менее чем на 5 % от исходного показателя. Из них 62 % пациентов, получавших лечение орлистатом, и 52 % пациентов, получавших лечение плацебо, в первый год лечения продолжили снижать массу тела на ≥ 10 % от исходного показателя. С другой стороны, из числа пациентов, которым не удалось снизить массу тела на 5 % от исходного показателя после 12 недель лечения, только 5 % пациентов, получавших лечение орлистатом, и 4 % пациентов, получавших лечение плацебо, в первый год лечения продолжило снижать массу тела на ≥ 10 % от исходного показателя. После 1 года лечения 41 % пациентов, получавших лечение орлистатом, и 21 % пациентов, получавших лечение плацебо, снизили массу тела на ≥ 10 %, при этом средняя разница между двумя группами составила 4,4 кг. После 4 лет лечения 21 % пациентов, получавших лечение орлистатом, и 10 % пациентов, получавших лечение плацебо, снизило массу тела на ≥ 10 %, при этом средняя разница между группами составила 2,7 кг.

В исследовании XENDOS пациентов, получавших орлистат или плацебо и снизивших массу тела не менее чем на 5 % после 12 недель лечения или 10 % в первый год лечения, было больше, чем в пяти 2-летних исследованиях. Причина этой разницы заключается в том, что 5 исследований продолжительностью 2 года включали период 4-недельной диеты и предварительного лечения плацебо, в течение которого пациенты до начала лечения теряли в среднем 2,6 кг.

Данные из 4-летнего клинического исследования также позволили предположить, что во время исследования потеря массы тела, которая достигалась при лечении орлистатом, замедляла

развитие сахарного диабета 2 типа (кумулятивная частота случаев развития сахарного диабета: 3,4 % в группе орлистата, по сравнению с 5,4 % в группе плацебо). Подавляющее большинство случаев сахарного диабета развилось в подгруппе пациентов с исходно нарушенной толерантностью к глюкозе, доля таких пациентов составила 21 % от рандомизированных пациентов. Неизвестно обуславливают ли эти данные долгосрочное клиническое преимущество.

По данным четырех одногодичных исследований, у пациентов с ожирением и сахарным диабетом 2 типа, недостаточно контролируемым антидиабетическими средствами, процент респондентов (снижение массы тела ≥ 10 кг) составил 11,3% в группе орлистата и 4,5 % в группе плацебо. В группе орлистата средняя разность с группой плацебо в снижении массы тела составила от 1,83 до 3,06 кг; средняя разность с группой плацебо в отношении снижения гликированного гемоглобина HbA1c составила от 0,18% до 0,55%. Не было продемонстрировано, что эффект снижения гликированного гемоглобина не зависит от снижения массы тела.

В мультицентровом (США, Канада), двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании с параллельными группами 539 подростков с ожирением было рандомизировано на группы, которые в течение 52 недель получали или орлистат в дозе 120 мг ($n=357$), или плацебо ($n=182$) три раза в сутки в качестве дополнения к гипокалорийной диете и физическим упражнениям. Обе группы получали поливитаминовые препараты. Первичной конечной точкой было изменение индекса массы тела (ИМТ) в конце исследования по сравнению с исходным.

Результат был значительно лучше в группе орлистата (разница по ИМТ – $0,86 \text{ кг/м}^2$ в пользу орлистата). 9,5 % пациентов, получавших лечение орлистатом, против 3,3 % пациентов, получавших лечение плацебо, снизило массу тела на ≥ 10 % после 1 года лечения, при этом средняя разница между двумя группами составила 2,6 кг. Большой результат был достигнут в группе пациентов с потерей массы тела на ≥ 5 % после 12 недель лечения орлистатом, что составило 19 % исходной популяции. В целом побочные реакции были аналогичны таковым, наблюдавшимся у взрослых. Однако отмечалось необъяснимое повышение частоты переломов костей (6 % против 2,8 % в группе орлистата и группе плацебо, соответственно).

5.2 Фармакокинетические свойства

Всасывание

Исследования с участием добровольцев с нормальной массой тела и больных ожирением показали, что всасывание орлистата минимально. Через восемь часов после перорального приема препарата плазменные концентрации орлистата в неизменном виде не определялись ($< 5 \text{ нг/мл}$). В целом после приема орлистата в терапевтических дозах выявить неизменный орлистат в плазме крови удавалось лишь в отдельных случаях, и его концентрации были крайне малы ($< 10 \text{ нг/мл}$ или $0,02 \text{ мкмоль}$); при этом признаки кумуляции отсутствовали, что указывает на минимальное всасывание препарата.

Распределение

Объем распределения препарата определить нельзя, поскольку он всасывается минимально и не имеет определенной системной фармакокинетики. *In vitro* орлистат на > 99 % связывался с белками плазмы крови (липопротеины и альбумин были основными связывающими белками). В минимальном количестве орлистат проникает в эритроциты.

Метаболизм

Судя по данным, полученным в исследовании на животных, вероятно, что метаболизм орлистата осуществляется преимущественно в стенке кишечника. Согласно исследованию с участием больных ожирением, минимальная часть от дозы, которая всасывалась системно, примерно 42 % общей плазменной концентрации приходилось на два основных метаболита – М1 (4-членное гидролизованное лактоновое кольцо) и М3 (М1 с отщепленным остатком N-формиллейцина).

Молекулы М1 и М3 имеют открытое бела-лактонное кольцо и крайне слабо ингибируют липазу (в 1000 и 2500 раз слабее, чем орлистат, соответственно). С учетом такой низкой

ингибирующей активности и низких плазменных концентраций (в среднем 26 нг/мл и 108 нг/мл, соответственно) после приема терапевтических доз эти метаболиты рассматриваются как фармакологически неактивные.

Выведение

Исследования с участием добровольцев с нормальной массой тела и больных ожирением показали, что основным путем выведения было выведение невсосавшегося препарата с калом. С калом выводилось около 97 % принятой дозы препарата, причем 83 % – в виде неизмененного орлистата.

Совокупная почечная экскреция всех связанных с орлистатом субстанций составила < 2 % принятой дозы. Время до полного выведения препарата из организма (с калом и мочой) составило 3-5 дней. Соотношение путей выведения орлистата у добровольцев с нормальной массой тела и больных ожирением оказалось аналогичным. Как орлистат, так и метаболиты М1 и М3, могут подвергаться выведению с желчью.

5.3 Доклинические данные по безопасности

Стандартные исследования по изучению препарата на предмет фармакологической безопасности, токсичности повторных доз, генотоксичности, канцерогенного потенциала и токсического действия на репродуктивные функции не выявили опасности для человека.

В репродуктивных исследованиях, проводившихся на животных, тератогенного действия препарата не наблюдалось. Из-за отсутствия тератогенного действия препарата у животных, у человека его мальформативного эффекта не ожидается. На сегодняшний день, после проведения строго контролируемых исследований на двух видах (на животных и у человека), обнаружена корреляция, что активные субстанции, обуславливающие развитие врожденных пороков у человека, оказывают тератогенное действие на животных.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Список вспомогательных веществ

Содержимое капсулы:

целлюлоза микрокристаллическая (Е460)

крахмалгликолят натрия (тип А)

повидон (Е1201)

лаурилсульфат натрия

тальк

Оболочка капсулы:

желатин

индигокармин (Е132)

титана диоксид (Е171)

чернила пищевые (титана диоксид черный, аммиака водный раствор концентрированный, калия гидроксид, шеллак, пропиленгликоль)

6.2 Несовместимость

Не применимо.

6.3 Срок годности

3 года.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25°C в защищенном от влаги и света месте.
Хранить в недоступном для детей месте.

6.5 Форма выпуска упаковки

По 21 капсуле в блистере из А1/ПВХ/ПВДХ.

По 1 или 4 блистера вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

6.6 Особые указания по применению препарата

Без специальных требований.

6.7 Условия отпуска из аптек

По рецепту.

7. ВЛАДЕЛЕЦ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЧЕПЛАФАРМ Арцнаймиттель ГмбХ, Германия

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH, Ziegelhof 24, 17489 Greifswald, Germany

7.1 Производитель

Делфарм Милано С.Р.Л., Италия

Delpharm Milano S.r.l., Via Carnevale 1, 20090 Segrate, Milano, Italy