МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА

# ТЕМЦИТАЛ ®
# (TEMCITAL ®)

**Регистрационный номер:**
**Торговое название препарата:** Темцитал®
**Международное непатентованное название:** темозоломид (temozolomide)
**Лекарственная форма:** капсулы
**Состав**
1 капсула содержит
Активное вещество: темозоломид 140 мг
Вспомогательные вещества: маннитол 114,408 мг, карбоксиметилкрахмал натрия 12,600 мг, кремния диоксид коллоидный 0,392 мг, винная кислота 5,040 мг, стеариновая кислота 7,560 мг.
Состав стенки капсулы: желатин 71,923 мг, железа оксид желтый 0,368 мг, титана диоксид 3,709 мг.
Активное вещество: темозоломид 180 мг
Вспомогательные вещества: маннитол 147,096 мг, карбоксиметилкрахмал натрия 16,200 мг, кремния диоксид коллоидный 0,504 мг, винная кислота 6,480 мг, стеариновая кислота 9,720 мг.
Состав стенки капсулы: желатин 90,339 мг, железа оксид желтый 0,254 мг, железа оксид красный 1,698 мг, железа оксид черный 0,068 мг, титана диоксид 3,641 мг.

**Описание**
Капсулы 140 мг
твердые желатиновые капсулы № 1 с непрозрачным корпусом и колпачком желтого цвета, содержащие белый или белый с розоватым или кремовым оттенком порошок.
Капсулы 180 мг
твердые желатиновые капсулы № 0 с непрозрачным корпусом белого цвета и непрозрачным колпачком красного цвета, содержащие белый или белый с розоватым или кремовым оттенком порошок.

**Фармакотерапевтическая группа:** триазеновый алкилирующий препарат.
**Код АТХ:** L01A X03

**Фармакологические свойства**
Фармакодинамика. Темозоломид - это триазеновый алкилирующий препарат, обладающий противоопухолевой активностью. При попадании в системную циркуляцию, при физиологических значениях pH он подвергается быстрому химическому превращению с образованием активного соединения - монометилтриазеноимидазолкарбоксамида (МТИК). Считается, что цитотоксичность МТИК обусловлена в первую очередь алкилированием гуанина в положении $O^6$ и дополнительным алкилированием в положении $N^7$. По-видимому, цитотоксические повреждения, возникающие вследствие этого, включают (запускают) механизм аберрантного восстановления метилового остатка.

Фармакокинетика. Темозоломид после приема внутрь быстро всасывается и также быстро выводится из организма с мочой. Темозоломид быстро проникает через гематоэнцефалический барьер и попадает в спинномозговую жидкость. Максимальная концентрация ($C_{max}$) в плазме достигается в среднем через 0,5-1,5 часа (самое раннее - через 20 минут) после приема препарата. Период полувыведения из плазмы составляет примерно 1,8 часа. Клиренс, объем распределения в плазме и период полувыведения не зависят от дозы. Темозоломид слабо связывается с белками (10-20%). После перорального приема темозоломида средняя степень выведения с фекалиями в течение 7 дней составляла 0,8%, что свидетельствует о полном всасывании препарата. Основной путь выведения - через почки. Через 24 часа после перорального приема приблизительно 5-10% дозы определяется в неизмененном виде в моче; остальная часть выводится в виде 4-амино-5-имидазол-карбоксамида гидрохлорида (АИК) или неидентифицированных полярных метаболитов.

Прием темозоломида вместе с пищей вызывает снижение $C_{max}$ на 33% и уменьшение площади под кривой «концентрация-время» (AUC) на 9%.

Клиренс препарата в плазме не зависит от возраста, функции почек или потребления табака. Фармакокинетический профиль препарата у больных с нарушением функции печени слабой или умеренной степени такой же, как у лиц с нормальной функцией печени.

У детей показатель AUC выше, чем у взрослых. Максимальная переносимая доза (МПД) у детей и взрослых оказалась одинаковой и составила 1000 мг/м$^2$ на один цикл лечения.

**Показания к применению**

- впервые выявленная мультиформная глиобластома – комбинированное лечение с лучевой терапией с последующей адъювантной монотерапией.
- злокачественная глиома (мультиформная глиобластома или анапластическая астроцитома), при наличии рецидива или прогрессирования заболевания после стандартной терапии.
- распространенная метастазирующая злокачественная меланома – в качестве терапевтического средства первого ряда.

**Противопоказания**

- повышенная чувствительность к темозоломиду или другим компонентам препарата, а также к дакарбазину.
- выраженная миелосупрессия.
- беременность.
- период лактации.
- детский возраст – до 3-х лет (рецидивирующая или прогрессирующая злокачественная глиома) или до 18 лет (впервые выявленная мультиформная глиобластома или злокачественная меланома).
- Редкие наследственные заболевания, такие как непереносимость галактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция.

**С осторожностью**

- пожилой возраст (старше 70 лет).
- выраженная почечная или печеночная недостаточность.

**Способ применения и дозы**
Темцитал® принимают внутрь, натощак, не менее чем за один час до приема пищи. Назначенная доза должна быть принята с использованием минимально возможного числа капсул. Капсулы нельзя вскрывать или разжевывать, а следует проглатывать целиком, запивая стаканом воды.

***Впервые выявленная мультиформная глиобластома.*** Лечение взрослых пациентов (старше 18 лет). *Первичное лечение* проводят *в комбинации с лучевой терапией.* Темцитал® назначается в дозе 75 мг/м$^2$ ежедневно в течение 42 дней одновременно с проведением лучевой терапии (30 фракций в суммарной дозе 60 Гр). Снижение дозы не рекомендуется, однако прием препарата может прерываться в зависимости от переносимости. Возобновление приема препарата возможно на протяжении всего 42-дневного периода комбинированного лечения и вплоть до 49 дня, но только при соблюдении всех перечисленных ниже условий: абсолютное число нейтрофилов не ниже 1500/мкл, число тромбоцитов – не ниже 100000/мкл, общий критерий токсичности (разработанный Национальным онкологическим институтом Канады, CTC) не выше степени 1 (за исключением алопеции, тошноты и рвоты). Во время лечения следует еженедельно проводить исследование крови с подсчетом числа клеток. Рекомендации по снижению дозы или отмене препарата Темцитал® во время комбинированной фазы лечения даны в таблице 1.

**Таблица 1.** Рекомендации по снижению дозы или отмене препарата Темцитал® при комбинированном лечении с лучевой терапией.

| Критерий токсичности | Перерыв в приеме Темцитала® | Прекращение приема Темцитала® |
|---|---|---|
| Абсолютное число нейтрофилов | ≥500/мкл, но <1500/мкл | < 500/мкл |
| Число тромбоцитов | ≥10000/мкл, но <100000/мкл | <10000/мкл |
| CTC негематологической токсичности (за исключением алопеции, тошноты и рвоты) | Степень 2 | Степень 3 или 4 |

*Адъювантная терапия* назначается спустя 4 недели после завершения комбинированной терапии и проводится в виде 6 дополнительных циклов. Цикл 1: Темцитал® назначается в дозе 150 мг/м$^2$ в течение 5 дней с последующим 23-дневным перерывом в лечении. Цикл 2: доза Темцитала® может быть увеличена до 200 мг/м$^2$ в день, при условии, что при первом цикле лечения выраженность негематологической токсичности (в соответствии со шкалой токсичности CTC) не превышала 2 степени (за исключением алопеции, тошноты и рвоты), при этом абсолютное число нейтрофилов было не ниже 1500/мкл, а число тромбоцитов – не ниже 100000/мкл. Если в цикле 2 доза препарата Темцитал® не была увеличена, ее не следует увеличивать и в следующих циклах. Если в цикле 2 доза была 200 мг/м$^2$, в такой же суточной дозе препарат назначается и в следующих циклах (при отсутствии токсичности). В каждом цикле прием препарата Темцитал® осуществляют в течение 5 дней подряд с последующим 23-дневным перерывом. Рекомендации по снижению дозы в адъювантной фазе лечения даны в таблицах 2 и 3. На 22 день лечения (21 день после приема первой дозы Темцитала®) необходимо провести исследование

крови с подсчетом числа клеток. Отмену или снижение дозы препарата Темцитал® следует проводить, руководствуясь таблицей 3.

**Таблица 2.** Режим дозирования препарата Темцитал® при адъювантной терапии.

| Ступень | Доза (мг/м$^2$/день) | Примечание |
|---|---|---|
| -1 | 100 | Уменьшение дозы с учетом предшествующей токсичности (см. табл. 3) |
| 0 | 150 | Доза во время цикла 1 |
| 1 | 200 | Доза во время циклов 2 – 6 (при отсутствии токсичности) |

**Таблица 3.** Рекомендации по снижению дозы или отмене Темцитала® при адъювантной терапии.

| Критерий токсичности | Уменьшить дозу Темцитала® на 1 ступень (см. табл. 2) | Прекращение приема Темцитала® |
|---|---|---|
| Абсолютное число нейтрофилов | < 1000/мкл | * |
| Число тромбоцитов | <50000/мкл | * |
| СТС негематологической токсичности (за исключением алопеции, тошноты и рвоты) | Степень 3 | Степень 4* |

* Темцитал® следует отменить, если требуется снижение дозы до <100 мг/м$^2$, а также в случае рецидива негематологической токсичности степени 3 (за исключением алопеции, тошноты и рвоты) после снижения дозы.

***Прогрессирующая или рецидивирующая злокачественная глиома в форме мультиформной глиобластомы или анапластической астроцитомы (лечение взрослых и детей старше 3-х лет). Распространенная метастазирующая злокачественная меланома (лечение взрослых).*** Пациентам, ранее не подвергавшимся химиотерапии, Темцитал® назначается в дозе 200 мг/м$^2$ один раз в день на протяжении 5 дней подряд с последующим перерывом в приеме препарата в течение 23 дней (общая продолжительность одного цикла лечения составляет 28 дней). Для больных, ранее проходивших курс химиотерапии, начальная доза составляет 150 мг/м$^2$ один раз в день; во втором цикле доза может быть повышена до 200 мг/м$^2$ в день при условии, что в первый день следующего цикла абсолютное число нейтрофилов не ниже 1500/мкл, а число тромбоцитов не ниже 100000/мкл.

Рекомендации по коррекции дозы препарата Темцитал® при лечении прогрессирующей или рецидивирующей злокачественной глиомы или злокачественной меланомы.

Начинать лечение препаратом Темцитал® можно только при абсолютном числе нейтрофилов ≥ 1500/мкл и тромбоцитов ≥ 100000/мкл. Полный клинический анализ крови должен быть выполнен на 22 день (21 день после приема первой дозы), но не позднее 48 ч после этого дня; далее - еженедельно, пока абсолютное число нейтрофилов не станет выше 1500/мкл, а число тромбоцитов не превысит 100000/мкл. При абсолютном числе нейтрофилов ниже 1000/мкл или тромбоцитов ниже 50000/мкл в ходе любого цикла лечения, доза в следующем цикле должна быть снижена на одну ступень. Возможные дозы: 100 мг/м$^2$, 150 мг/м$^2$ и 200 мг/м$^2$. Минимальная рекомендованная доза составляет 100 мг/м$^2$.

Длительность лечения составляет максимально 2 года. При появлении признаков прогрессирования заболевания лечение препаратом Темцитал® следует прекратить.

**Побочное действие**

***Впервые выявленная мультиформная глиобластома (взрослые пациенты).*** В приведенной ниже таблице указаны побочные эффекты, отмеченные при лечении пациентов с впервые выявленной мультиформной глиобластомой во время комбинированной и адъювантной фаз лечения. Распределение по частоте побочных эффектов произведено в соответствии со следующей градацией: очень часто >10%, часто >1% и <10%, нечасто >0.1% и <1%.

**Таблица 4.**

| Система организма | Частота реакции | Характер реакции | |
|---|---|---|---|
| | | комбинированная фаза лечения (с лучевой терапией) n = 288 | адъювантная фаза лечения n=224 |
| Инфекции и инвазии | часто | кандидоз слизистой оболочки полости рта, простой герпес, фарингит, раневая инфекция, другая инфекция | кандидоз слизистой оболочки полости рта, другая инфекция |
| | нечасто | | простой герпес, опоясывающий герпес, гриппоподобный синдром |
| Кровь и лимфатическая система | часто | лейкопения, лимфопения, нейтропения, тромбоцитопения | анемия, фебрильная нейтропения, лейкопения, тромбоцитопения |
| | нечасто | анемия, фебрильная нейтропения | лимфопения, петехии |
| Сердечно-сосудистая система | часто | отеки, в т.ч. отеки ног, кровоизлияния | отеки ног, кровоизлияния, тромбоз глубоких вен |
| | нечасто | сердцебиение, повышение артериального давления, геморрагический инсульт | отеки, в т.ч. периферические отеки, эмболия легочной артерии |
| Органы дыхания | часто | кашель, одышка | кашель, одышка |
| | нечасто | пневмония, инфекция верхних дыхательных путей, заложенность носа | пневмония, инфекция верхних дыхательных путей, синусит, бронхит |
| Эндокринная система | нечасто | синдром Иценко-Кушинга | синдром Иценко-Кушинга |
| Кожа и подкожная клетчатка, молочные железы | очень часто | алопеция, сыпь | алопеция, сыпь |
| | часто | дерматит, сухость кожи, эритема, зуд кожи, отек лица | сухость, зуд кожи |
| | нечасто | реакции фотосенсибилизации, нарушение пигментации, отслойка кожи | эритема, нарушение пигментации, повышенная потливость, боль в молочной железе, отек лица |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Нервная система | очень часто<br>часто<br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br>нечасто | головная боль<br>беспокойство, эмоциональная лабильность, бессонница, головокружение, расстройство равновесия, нарушение концентрации внимания, спутанность и угнетение сознания, судороги, ухудшение памяти, нейропатия, парестезии, сонливость, расстройство речи, тремор<br>апатия, поведенческие расстройства, депрессия, галлюцинации, нарушение восприятия, экстрапирамидные расстройства, нарушение походки, гемипарез, гиперестезия, гипестезия, неврологические расстройства (неуточненные), эпилептический статус, паросмия, жажда | головная боль, судороги<br>беспокойство, депрессия, эмоциональная лабильность, бессонница, головокружение, нарушение равновесия, нарушение концентрации внимания, спутанность сознания, расстройство речи, гемипарез, ухудшение памяти, неврологические расстройства (неуточненные), нейропатия, парестезии, сонливость, тремор<br>галлюцинации, амнезия, нарушение походки, гемиплегия, гиперестезия, нарушение чувствительности/сенсорные нарушения |
| Опорно-двигательный аппарат | часто<br><br><br>нечасто | артралгия, мышечная слабость<br><br>боль в спине, мышечно-скелетные боли, миалгия, миопатия | артралгия, мышечно-скелетные боли, миалгия, мышечная слабость<br>боль в спине, миопатия |
| Орган зрения | часто<br><br>нечасто | нечеткость зрения<br><br>боль в глазу, гемианопсия, нарушение зрения, снижение остроты зрения, ограничение полей зрения | нечеткость зрения, диплопия, ограничение полей зрения<br>боль в глазу, сухость глаз, снижение остроты зрения |
| Мочеполовая система | часто<br><br>нечасто | частое мочеиспускание, недержание мочи<br>импотенция | недержание мочи<br><br>дизурия, аменорея, меноррагия, вагинальное кровотечение, вагинит |
| Орган слуха и равновесия | часто<br>нечасто | ухудшение слуха<br>боль в ухе, гиперакузия, звон в ушах, средний отит | ухудшение слуха, звон в ушах<br>глухота, боль в ухе, головокружение |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | | | |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Пищеварительная система | очень часто<br><br>часто<br><br><br><br><br>нечасто | анорексия, запор, тошнота, рвота<br>повышение активности аланиновой трансаминазы (АЛТ), боль в животе, диарея, диспепсия, дисфагия, стоматит, нарушение вкуса<br>гипокалиемия, повышение активности щелочной фосфатазы, изменение цвета языка, повышение активности гаммаглютимилтранспептазы (Гамма-ГТ), аспарагиновой трансаминазы (АСТ), ферментов печени | анорексия, запор, тошнота, рвота<br>повышение активности аланиновой трансаминазы (АЛТ), диарея, диспепсия, дисфагия, стоматит, сухость во рту, нарушение вкуса<br>вздутие живота, недержание кала, геморрой, гастроэнтерит, заболевания зубов |
| Организм в целом | очень часто<br>часто<br><br><br><br><br>нечасто | усталость<br>лихорадка, болевой синдром, лучевое поражение, аллергическая реакция, снижение массы тела<br>«приливы» жара к телу, астения, ухудшение состояния, озноб, повышение массы тела | усталость<br>лихорадка, болевой синдром, лучевое поражение, аллергическая реакция, снижение массы тела<br>астения, ухудшение состояния, озноб, повышение массы тела |

Лабораторные показатели. Миелосупрессия (нейтропения и тромбоцитопения) является дозолимитирующим побочным эффектом. Среди пациентов обеих групп (при комбинированной и адъювантной терапии) реакции токсичности 3 и 4 степени со стороны нейтрофилов, включая нейтропению, отмечены в 8% случаев, а со стороны тромбоцитов, включая тромбоцитопению, - в 14 % случаев. Гипергликемия отмечалась менее чем в 10% случаев при комбинированной терапии и менее чем в 1% случаев при адъювантной терапии; гипокалиемия отмечалась менее чем в 1% случаев при комбинированной терапии.

***Прогрессирующая или рецидивирующая злокачественная глиома (взрослые и дети старше 3-х лет) или злокачественная меланома (взрослые).***

Перечисленные ниже нежелательные явления, отмеченные при приеме препарата Темцитал®, распределены по частоте возникновения в соответствии со следующей градацией: очень часто (≥10% случаев), часто (≥1% <10%), нечасто (≥0.1% <1%), редко (≥0.01% <0.1%) и очень редко (<0.01%).

*Со стороны системы кроветворения:* очень часто – тромбоцитопения, нейтропения, лимфопения; нечасто – панцитопения, лейкопения, анемия. При лечении больных с

глиомой и метастазирующей меланомой были отмечены случаи тромбоцитопении и нейтропении 3 или 4 степени у 19% и 17% соответственно - при глиоме и у 20% и 22% соответственно - при меланоме. Госпитализация больного и/или отмена Темцитала® при этом потребовалась в 8% и 4% случаев соответственно при глиоме и в 3% и 1,3% - при меланоме. Угнетение костного мозга развивалось обычно в течение первых нескольких циклов лечения, с максимумом между 21 и 28 днями; восстановление происходило, как правило, в течение 1-2 недель. Признаков кумулятивной миелосупрессии не отмечено.

*Со стороны системы пищеварения:* очень часто – тошнота, рвота, запор, анорексия; часто – диарея, боль в животе, диспепсия, извращение вкуса. Наиболее частыми были тошнота и рвота. В большинстве случаев эти явления были 1-2 (от слабой до умеренной) степени выраженности и проходили самостоятельно или легко контролировались при помощи стандартной противорвотной терапии. Частота выраженной тошноты и рвоты - 4%.

*Со стороны нервной системы:* очень часто – головная боль; часто – сонливость, головокружение, парестезии, астения.

*Со стороны кожи и кожных придатков:* часто – сыпь, зуд, алопеция, петехии; очень редко – крапивница, экзантема, эритродермия, мультиформная эритема, токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона.

*Со стороны иммунной системы:* очень редко – аллергические реакции, включая анафилаксию.

*Прочие:* очень часто – повышенная утомляемость; часто – снижение массы тела, одышка, повышение температуры тела, озноб, общее недомогание; редко – оппортунистические инфекции, включая пневмонию, вызванную Pneumocystis carinii; очень редко отмечалось развитие миелодиспластического синдрома (МДС) и вторичных злокачественных процессов, включая лейкемию, а также отмечалось развитие продолжительной панцитопении с риском развития апластической анемии.

**Передозировка**

При использовании препарата в дозах 500, 750, 1000 и 1250 мг/м$^2$ (суммарная доза, полученная за 5-дневный цикл лечения). Дозолимитирующей токсичностью была гематологическая токсичность, которая отмечалась при приеме любой дозы, но более выражена – при более высоких дозах. Описан случай передозировки (прием дозы 2000 мг в день в течение 5 дней), в результате которой развились панцитопения, пирексия, полиорганная недостаточность и смерть. При приеме препарата дольше 5 дней (вплоть до 64 дней), в числе других симптомов передозировки отмечалось угнетение кроветворения, осложненное или не осложненное инфекцией, в некоторых случаях длительное и выраженное, с фатальным исходом.

Лечение. Антидот к темозоломиду не известен. Рекомендуется гематологический контроль и при необходимости – симптоматическая терапия

**Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

Прием темозоломида совместно с ранитидином не приводит к клинически значимому изменению степени всасывания темозоломида.

Совместный прием с дексаметазоном, прохлорперазином, фенитоином, карбамазепином, ондансетроном, блокаторами $H_2$-гистаминовых рецепторов или фенобарбиталом не изменяет клиренс темозоломида. Совместный прием с вальпроевой кислотой влечет за собой слабо выраженное, но статистически значимое снижение клиренса темозоломида.

Исследований, направленных на выяснение воздействия темозоломида на метаболизм и выведение других препаратов, не проводилось. В связи с тем, что темозоломид не метаболизируется в печени и слабо связывается с белками плазмы, его действие на фармакокинетику других лекарственных средств маловероятно.

Применение темозоломида совместно с другими веществами, угнетающими костный мозг, может увеличить вероятность миелосупрессии.
Применение препарата Темцитал® совместно с другими веществами, угнетающими костный мозг, может увеличить вероятность миелосупрессии.

**Особые указания**
Перед началом комбинированного лечения (с лучевой терапией) рекомендуется проведение профилактической противорвотной терапии и настоятельно рекомендуется во время адъювантной терапии впервые выявленной мультиформной глиобластомы. Если на фоне лечения препаратом Темцитал® возникает тошнота или рвота при последующих приемах рекомендуется проводить противорвотную терапию. Противорвотные препараты можно принимать как до, так и после приема препарата Темцитал®. Даже если рвота развилась в первые 2 часа после приема препарата Темцитал® повторять прием препарата в тот же день не следует.
В связи с повышенным риском развития пневмонии, вызванной Pneumocystis carinii, у пациентов, получающих комбинированное лечение с лучевой терапией в течение 42 дней (вплоть до 49 дней), таким пациентам рекомендуется проведение профилактического лечения против возбудителя Pneumocystis carinii. Хотя более частое развитие пневмонии, вызванной Pneumocystis carinii, ассоциируется с более продолжительными сроками лечения препаратом Темцитал®, повышенную настороженность в отношении возможного развития пневмоцистной пневмонии следует проявлять в отношении всех пациентов, получающих препарат Темцитал®, особенно в сочетании с глюкокортикостероидами.
Фармакокинетические показатели препарата Темцитал® у лиц с нормальной функцией печени и у больных с нарушением функции печени слабой или умеренной степени тяжести, сопоставимы. Данных о применении препарата Темцитал® у больных с выраженным нарушением функции печени (класс С по классификации Чайлда-Пью) или нарушением функции почек не имеется. На основании данных изучения фармакокинетических свойств препарата Темцитал® представляется маловероятным, что больным даже с выраженным нарушением функции печени или почек может потребоваться снижение дозы препарата. Тем не менее, при назначении препарата Темцитал® таким больным следует проявлять осторожность.
Мужчины и женщины детородного возраста во время лечения препаратом Темцитал®, и как минимум в течение 6 месяцев после окончания должны использовать надежные методы контрацепции.
Из-за риска развития необратимого бесплодия, на фоне лечения препаратом Темцитал®, пациентам мужского пола перед началом лечения в случае необходимости рекомендуется обсудить возможность криоконсервации спермы.
При попадании содержимого капсулы (порошка) на кожу или слизистые оболочки их необходимо промыть большим количеством воды.
В период лечения необходимо соблюдать осторожность при вождении автотранспорта и занятии другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

**Форма выпуска**
Капсулы по 140 мг, 180 мг. По 5 капсул во флаконе из полиэтилена высокой плотности белого цвета с завинчивающейся пластиковой крышкой. По 1 флакону вместе с инструкцией по применению в пачке картонной.

**Условия хранения**
Хранить в сухом защищенном от света месте при температуре от 2 °С до 25°С.
Хранить в недоступном для детей месте.

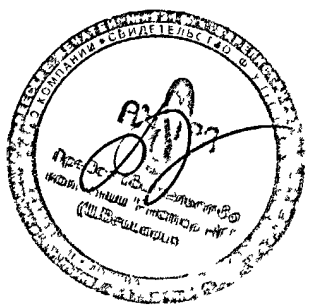
**Срок годности**
2 года
Не использовать препарат по истечении срока годности, указанного на упаковке.

**Условия отпуска из аптек**
По рецепту

**Название и юридический адрес производителя:**
Владелец регистрационного удостоверения:
«Анстар АГ», Вадианштрассе 59, 9001, Ст. Галлен, Швейцария.
«Anstar AG», Vadianstrasse 59, 9001, St. Gallen, Swtzerland

Адрес производства:
Монте Верде С.А.
Рута Националь №40,7/8, Вилла Аберастайн, Посито, Сан Хуан, Аргентина
Monte Verde S.A.
Ruta Nacional №40,7/8, Villa Aberastain, Posito, San Juan, Argentina.

**Претензии потребителей направлять по адресу:**
Московское представительство «Анстар АГ»
121359, Москва,
Ул. Оршанская, д.5, вл.3,оф.4/4
тел. +7 495 647 15 32
факс +7 495 647 15 42

Директор отдела регистрации  Белякова Н.В.