

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Холудексан-Риб/ Choludexan-Reb, 300 мг, капсулы.

Международное непатентованное наименование: Урсодезоксихолевая кислота /
Ursodeoxycholic acid.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Капсула содержит:

действующее вещество: урсодезоксихолевая кислота 300 мг.

Полный список вспомогательных веществ см. в разделе 6.1.



3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Капсулы.

Капсулы твердые желатиновые с корпусом розового цвета и крышечкой красно-коричневого цвета. Содержимое капсулы – порошок белого или практически белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ.

- Растворение холестериновых камней в желчном пузыре. Холестериновые камни не должны выглядеть как затемнения на рентгенограмме и не должны превышать 2 см в диаметре. Несмотря на наличие камней, функция желчного пузыря не должна быть нарушена;
- Лечение первичного билиарного цирроза печени (ПБЦ) при отсутствии признаков декомпенсации;
- Лечение гепатобилиарного заболевания, ассоциированного с фиброзно-кистозной дегенерацией (муковисцидоз), у детей в возрасте от 6 до 18 лет.

4.2 РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ И СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ

Для различных показаний к применению рекомендованы следующие ежедневные режимы дозирования:

Для растворения холестериновых камней в желчном пузыре.

8 - 10 мг урсодезоксихолевой кислоты на кг массы тела в день, что соответствует 2 - 4 капсулам Холудексан-Риб, которые следует принимать во время еды, следующим образом

- Для суточной дозы 2 капсулы: обе капсулы с вечерним приемом пищи;
- Для суточной дозы 3 капсулы 1 утром и 2 вечером;
- Для суточной дозы 4 капсулы 2 утром и 2 вечером.

Продолжительность процесса растворения при использовании Холудексан-Риб составляет от 6 месяцев до 2 лет, в зависимости от первоначального размера камней. Для оценки эффективности терапии необходимо исходно точно определить размер существующих камней исходно в начале лечения и в дальнейшем регулярно осуществлять контроль этих размеров, например, каждые 3-4 месяца, с помощью рентгеновского и/или ультразвукового исследований.

Пациентам, у которых после 6 месяцев лечения требуемой дозой размер камней не уменьшился, рекомендуется определить литогенный индекс желчи путем исследования ее биохимического состава. В случаях величин литогенного индекса желчи $> 1,0$, достижение положительного результата маловероятно, и лучше рассмотреть другой способ лечения камней в желчном пузыре.

Лечение следует продолжить от 3 до 4 месяцев после получения инструментального подтверждения полного растворения камней в желчном пузыре.

Прерывание лечения на 3-4 недели приводит к возвращению перенасыщения желчи холестерином и увеличивает общую продолжительность терапии. Раннее прерывание лечения после растворения камней в желчном пузыре может сопровождаться рецидивом.

Для лечения первичного билиарного цирроза печени (ПБЦ)

I-III стадия

Суточная доза зависит от массы тела пациента и составляет от 3 до 7 капсул (12 - 16 мг урсодезоксихолевой кислоты на 1 кг массы тела).

В течение первых 3 месяцев лечения Холудексан-Реб необходимо принимать, распределив суточную дозу на 3 приема (утро, полдень, вечер). При улучшении показателей функции печени суточную дозу можно принимать 1 раз вечером.

Масса тела (кг)	Суточная доза (мг/кг массы тела)	Холудексан-Реб, 300 мг, капсулы			
		Первые 3 месяца			В дальнейшем
		Утро	День	Вечер	
47 - 62	12 - 16	1	1	1	3
63 - 78	13 - 16	1	1	2	4
79 - 93	13 - 16	1	2	2	5
94 - 109	14 - 16	2	2	2	6
Более 110		2	2	3	7

IV стадия

При повышенном уровне билирубина в сыворотке (> 40 мкг/л; конъюгированный) сначала следует принимать только половину от обычной дозы (см. дозу для стадий I-III) (6-8 мг УДХК на кг массы тела в сутки, что соответствует приблизительно 2-3 капсулы препарата Холудексан-Реб).

После этого следует тщательно следить за функцией печени в течение нескольких недель (один раз в 2 недели в течение 6 недель). Если не наблюдается ухудшения функции печени (ЩФ, АЛТ, АСТ, гамма-ГТ, билирубин) и не усиливается зуд, дозу можно увеличить до обычного уровня. Однако, в течение нескольких недель необходимо снова тщательно следить за функцией печени. Если функция печени не ухудшается, пациент может получать обычную дозу в течение длительного времени.

Пациентам с первичным билиарным циррозом (стадия IV) без повышенного уровня билирубина в сыворотке крови разрешается сразу получать обычную начальную дозу (см. стадии I - III). У таких пациентов также необходимо проводить тщательный мониторинг функции печени, как описано выше, оценивая показатели функции печени (лабораторные исследования) и клинические данные.

Для лечения муковисцидоза у детей в возрасте от 6 до 18 лет

Рекомендуемая суточная доза составляет 20 мг на 1 кг массы тела, разделенная на 2-3 приема, при необходимости с дальнейшим увеличением до 30 мг на 1 кг массы тела.

Масса тела (кг)	Суточная доза (мг/кг массы тела)	Холудексан-Реб, 300 мг, капсулы		
		Утро	День	Вечер
20-29	17-25	1	-	1
30-39	19-25	1	1	1
40-49	20-25	1	1	2
50-59	21-25	1	2	2
60-69	22-25	2	2	2
70-79	22-25	2	2	3
80-89	22-25	2	3	3
90-99	23-25	3	3	3
100-109	23-25	3	3	4
>110		3	4	4

Если у пациента возникают трудности с проглатыванием капсулы из-за ее размеров, капсулу, при необходимости, можно открыть и добавить содержимое, например, в йогурт.

Применение у лиц пожилого возраста

Отсутствуют данные о необходимости коррекции дозы у лиц данной возрастной категории. Тем не менее, при лечении должны быть приняты меры предосторожности.

4.3 ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Холудексан-Реб не следует применять, если у пациента:

- гиперчувствительность к действующему веществу и к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- рентгенположительные (с высоким содержанием кальция) желчные камни;
- окклюзия желчного протока (закупорка общего желчного протока или пузырного протока);
- нарушение сократительной способности желчного пузыря;
- острые воспалительные заболевания желчного пузыря или желчных протоков;
- частые приступы печеночной колики.

В случае применения при гепатобилиарных нарушениях, связанных с кистозным фиброзом у детей в возрасте от 6 до 18 лет:

- неудачная портоэнтеростомия или невозможность восстановления надлежащего желчеотделения у детей с атрезией желчевыводящих путей.

4.4 ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ И МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ

Прием лекарственного препарата Холудексан-Реб должен осуществляться под наблюдением врача. В течение первых трех месяцев лечения за функциональными показателями печени АСТ (SGOT), АЛТ (SGPT) и гамма-ГТ следует наблюдать каждые 4 недели, а затем каждые 3 месяца. Помимо возможности выявления пациентов, отвечающих и не отвечающих на лечение ПБЦ, этот контроль также способствует раннему выявлению потенциального нарушения функции печени, особенно у пациентов с поздней стадией ПБЦ.

При применении для растворения холестериновых желчных камней

Для того чтобы оценить прогресс в лечении и для своевременного выявления признаков кальциноза камней в зависимости от размера камней, желчный пузырь следует визуализировать (пероральная холецистография) с осмотром затемнений в положении стоя и лежа на спине (ультразвуковое исследование) через 6-10 месяцев после начала лечения.

Если желчный пузырь невозможно визуализировать на рентгеновских снимках или в случаях кальциноза камней, нарушения сократимости желчного пузыря или частых приступов колик, лекарственный препарат Холудексан-Реб применять не следует.

Пациентам женского пола, принимающим Холудексан-Реб в капсулах по 300 мг для растворения камней в желчном пузыре, следует использовать эффективный негормональный метод контрацепции, поскольку гормональные контрацептивы могут способствовать усилению литиаза.

При лечении пациентов на поздних стадиях первичного билиарного цирроза печени

В очень редких случаях наблюдалась декомпенсация цирроза печени, которая частично регрессировала после прекращения лечения. В редких случаях возможно ухудшение клинических симптомов в начале лечения, например, усиление зуда. В этом случае дозу препарата Холудексан-Реб капсулы 300 мг необходимо снизить до одной капсулы в сутки, а затем постепенно вновь увеличивать, как описано в разделе 4.2.

В случае возникновения диареи доза лекарственного препарата должна быть снижена, а при персистирующей диарее лечение следует прекратить.

У пациентов с первичным склерозирующим холангитом (использование вне зарегистрированных показаний) длительная терапия препаратом Холудексан-Реб капсулы в высоких дозах (28-30 мг/кг/сутки) была связана с более высокой частотой возникновения серьезных нежелательных явлений.

Дети

В силу того, что Холудексан-Реб выпускается в форме капсул по 300 мг, лекарственный препарат не применяют у детей в возрасте до 6 лет (менее 20 кг веса).

4.5 ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ И ДРУГИЕ ВИДЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

Холудексан-Реб не следует принимать одновременно с колестирамином, колестиполом или антацидами, содержащими алюминия гидроксид и/или смектит (алюминия оксид), поскольку эти вещества связывают урсодезоксихолевую кислоту в кишечнике и тем самым снижают ее абсорбцию и эффективность. Если применение такого препарата необходимо, его следует принимать не менее чем за 2 часа до или после приема препарата Холудексан-Реб.

Холудексан-Реб может влиять на абсорбцию циклоспорина из кишечника. У пациентов, получающих циклоспорин, следует контролировать уровень этого вещества в крови и при необходимости корректировать дозу циклоспорина.

В отдельных случаях Холудексан-Реб может снижать абсорбцию ципрофлоксацина.

В клиническом исследовании с участием здоровых добровольцев одновременное применение урсодезоксихолевой кислоты (500 мг/сутки) и розувастатина (20 мг/сутки) приводило к небольшому повышению концентрации розувастатина в плазме. Клиническая значимость этого взаимодействия, в том числе в отношении других статинов, неизвестна.

Было продемонстрировано, что у здоровых добровольцев урсодезоксихолевая кислота снижает максимальную концентрацию в плазме (C_{max}) блокатора кальциевых каналов нитрендипина и уменьшает его площадь под кривой (AUC). Рекомендуется тщательный мониторинг при одновременном применении нитрендипина и урсодезоксихолевой кислоты. Может потребоваться увеличение дозы нитрендипина. Также сообщалось о взаимодействии с дапсоном, снижающим его терапевтический эффект.

Эти наблюдения, наряду с данными *in vitro*, могут указывать на то, что урсодезоксихолевая кислота может индуцировать ферменты цитохрома P450 3A. Однако индукция не наблюдалась в хорошо спланированном исследовании взаимодействия с будесонидом, который является известным субстратом цитохрома P450 3A.

Эстрогены (используемые в пероральных контрацептивах и заместительной гормональной терапии) и препараты, снижающие уровень холестерина в крови, такие как клофибрат, увеличивают секрецию холестерина в печени и, следовательно, могут способствовать образованию желчных камней. Этот эффект противоположен использованию урсодезоксихолевой кислоты для растворения желчных камней.

4.6 ФЕРТИЛЬНОСТЬ, БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Фертильность

В исследованиях на животных не показано влияния урсодезоксихолевой кислоты на фертильность (см. Раздел 5.3). Данные о влиянии урсодезоксихолевой кислоты на фертильность у человека отсутствуют.

Беременность

Данных о применении урсодезоксихолевой кислоты у беременных женщин недостаточно или они отсутствуют. В исследованиях на животных получены данные о репродуктивной токсичности на раннем сроке беременности (см. Раздел 5.3). Поэтому не следует применять препарат Холудексан-Реб во время беременности без крайней необходимости, когда польза превышает возможные риски.

Применение урсодезоксихолевой кислоты женщинами репродуктивного возраста возможно только в том случае, если они используют надежные негормональные методы контрацепции (см. Разделы 4.4 и 4.5).

Перед началом лечения необходимо исключить возможную беременность.

Грудное вскармливание

По данным немногих описанных случаев применения препарата у женщин, кормящих грудью, концентрации урсодезоксихолевой кислоты в грудном молоке очень низкие, и, вероятно, нежелательные реакции у вскармливаемых младенцев не ожидаются.

4.7 ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ И РАБОТАТЬ С МЕХАНИЗМАМИ

Урсодезоксихолевая кислота не оказывает влияния на способность управления транспортными средствами или механизмами, либо это влияние крайне незначительно.

4.8 НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ

Информация о нежелательных реакциях представлена в соответствии с системно-органной классификацией MedDRA и частотой встречаемости.

Категории частоты определяются по следующей классификации: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$).

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: в клинических исследованиях часто сообщалось о неоформленном стуле или диарее во время лечения урсодезоксихолевой кислотой.

Очень редко во время лечения первичного билиарного цирроза возникали сильные боли в области живота, с правой стороны.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: в очень редких случаях во время лечения урсодезоксихолевой кислотой может произойти кальцинирование желчных камней.

В очень редких случаях при лечении поздних стадий ПБЦ наблюдалась декомпенсация цирроза печени, которая частично исчезала после прекращения лечения.

Нарушения со стороны кожи и подкожной ткани: в очень редких случаях может возникнуть крапивница.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза-риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальную систему сообщения о нежелательных реакциях государства – члена Евразийского экономического союза.

Республика Беларусь

Адрес: 220037, г. Минск, пер. Товарищеский, 2а;

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Телефон: +375(17)242-00-29;

Факс: +375(17)242-00-29;

Электронная почта: rcpl@rceth.by;

Сайт: <http://www.rceth.by>.

4.9 ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы

При передозировке может наблюдаться диарея. В общем случае передозировка маловероятна, поскольку поглощение урсодезоксихолевой кислоты снижается при повышении дозы, и она, в основном, выводится с калом. Если диарея имеет место, дозу необходимо уменьшить, а если диарея продолжается, необходимо прекратить применение урсодезоксихолевой кислоты.

Лечение

Никаких специальных мер не требуется, и последствия диареи следует лечить симптоматически с восполнением объема жидкости и электролитного баланса.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Препараты для лечения заболеваний печени и желчевыводящих путей. Препараты для лечения желчевыводящих путей. Препараты желчных кислот.

ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0 0 2

Код АТХ: А05АА02.

Небольшое количество урсодезоксихолевой кислоты обнаружено в желчи человека. После перорального применения лекарственный препарат снижает насыщение желчи холестерином путем ингибирования абсорбции холестерина в кишечнике и уменьшением секреции холестерина в желчи. Предположительно, в результате дисперсии холестерина и образования жидкостных кристаллов, происходит постепенное растворение холестериновых камней. Согласно общепринятым данным, эффект урсодезоксихолевой кислоты на болезни печени и холестатические заболевания достигается путем равного обмена липофильных, детергентноподобных токсических желчных кислот на гидрофильную, цитопротекторную, нетоксичную урсодезоксихолевую кислоту, что приводит к улучшению секреторной способности гепатоцитов и к иммунорегуляторным процессам.

Исследования влияния УДХК на холестаз у пациентов с печеночной недостаточностью и на клинические признаки у пациентов с билиарным циррозом, а также муковисцидозом показали быстрое снижение холестатических эффектов (измеряемые по повышенному значению щелочной фосфатазы, ГГТ и билирубина) и зуда, у большинства пациентов уменьшилась утомляемость.

Дети**Муковисцидоз**

Согласно данным клинических отчетов имеется многолетний опыт (до 10 лет и более) лечения урсодезоксихолевой кислотой пациентов детского возраста с заболеваниями печени и желчевыводящих путей вследствие муковисцидоза. Некоторые данные свидетельствуют о том, что лечение урсодезоксихолевой кислотой может уменьшить пролиферацию желчных протоков, ингибировать развитие повреждений, выявляемых при гистологическом исследовании, и даже способствовать обратному развитию гепатобилиарных изменений, если препарат был назначен на ранней стадии поражения печени и желчных путей. Лечение урсодезоксихолевой кислотой следует начинать как можно раньше после постановки диагноза поражения печени, чтобы оптимизировать эффективность лечения.

5.2 ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Примерно 90% терапевтической дозы урсодезоксихолевой кислоты быстро всасывается в двенадцатиперстной кишке после перорального приема.

После резорбции УДХК поступает в печень (имеется значительный «эффект первого прохождения»), где она подвергается конъюгации с глицином или таурином, а затем выводится через желчные протоки. Лишь небольшая часть урсодезоксихолевой кислоты находится в системном кровотоке и выводится почками. За исключением конъюгации, урсодезоксихолевая кислота не метаболизируется. Однако небольшая часть принятой внутрь урсодезоксихолевой кислоты под действием кишечных бактерий подвергается частичному распаду до 7-кето-литохолевой кислоты и литохолевой кислоты. Урсодезоксихолевая кислота, 7-кето-литохолевая кислота и литохолевая кислота относительно нерастворимы в воде, поэтому большая их часть выводится с фекалиями через желчь. Поглощенная урсодезоксихолевая кислота снова конъюгируется печенью; 80 % литохолевой кислоты, образовавшейся в двенадцатиперстной кишке, выводится с фекалиями, но оставшиеся 20 % сульфатируются после резорбции печенью в нерастворимые литохолиловые конъюгаты, которые снова выводятся с желчью и фекалиями. Резорбированная 7-кето-литохолевая кислота восстанавливается в печени до хенодезоксихолевой кислоты.

Литохолевая кислота может вызвать холестатическое поражение печени, когда печень не в состоянии сульфатировать литохолевую кислоту. Хотя у некоторых пациентов была обнаружена нарушенная способность сульфатировать литохолевую кислоту в печени, в настоящее время нет клинических доказательств того, что холестатическое поражение печени связано с терапией урсодезоксихолевой кислотой.

После повторного приема концентрация урсодезоксихолевой кислоты в желчи достигает «стабильного состояния» примерно через 3 недели: однако общая концентрация урсодез-

оксихолевой кислоты никогда не превышает около 60% от общей концентрации желчных кислот в составе желчи: даже при высоких дозах.

После прекращения терапии урсодезоксихолевой кислотой концентрация урсодезоксихолевой кислоты в желчи быстро снижается через 1 неделю до 5 – 10 % от концентрации «стабильного состояния».

Биологический период полувыведения урсодезоксихолевой кислоты составляет 3,5-5,8 суток.

5.3 ДАННЫЕ ДОКЛИНИЧЕСКОЙ БЕЗОПАСНОСТИ

а) Острая токсичность

Исследования острой токсичности на животных не выявили каких-либо токсических поражений.

б) Хроническая токсичность

Исследования субхронической токсичности на обезьянах выявили гепатотоксичные эффекты в группах, которые получали высокие дозы, включающие функциональные изменения (например, изменения ферментов печени) и морфологические изменения, такие как пролиферация желчных протоков, очаги воспалений в портальном тракте и гепатоцеллюлярный некроз. Эти токсические эффекты, как правильно, относятся к литохолевой кислоте, метаболиту урсодезоксихолевой кислоты, которая у обезьян - в отличие от людей - не детоксицируется. Клинический опыт подтверждает, что описанные гепатотоксические эффекты не являются клинически значимыми для людей.

в) Канцерогенный и мутагенный потенциал

Долгосрочные исследования на мышах и крысах не подтвердили наличие у урсодезоксихолевой кислоты канцерогенного потенциала.

Тесты *in vitro* и *in vivo* с использованием урсодезоксихолевой кислоты были отрицательными.

г) Репродуктивная токсичность.

В исследованиях на крысах наблюдали пороки развития хвоста после применения дозы 2000 мг на кг массы тела.

У кроликов не наблюдалось тератогенных эффектов, хотя наблюдались эмбриотоксические эффекты (в дозе выше 100 мг на кг массы тела).

Урсодезоксихолевая кислота не влияла ни на фертильность крыс, ни на пери- и постнатальное развитие потомства.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 ПЕРЕЧЕНЬ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ

Содержимое капсулы:

кукурузный крахмал,
кремния диоксид коллоидный безводный,
магния стеарат.

Состав оболочки капсулы:

титана диоксид (E171),
железа оксид красный (E172),
желатин.

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.

УТВЕРЖДЕНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

6.5 ХАРАКТЕР И СОДЕРЖАНИЕ ПЕРВИЧНОЙ УПАКОВКИ.

По 10 капсул в контурной ячейковой упаковке из пленки ПВХ/ПВДХ и гибкой упаковки на основе алюминиевой фольги.

По 2, 4 или 6 контурных ячейковых упаковок вместе с листком-вкладышем помещают в пачку картонную.

6.6 ОСОБЫЕ МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ ПРИ УНИЧТОЖЕНИИ ИСПОЛЬЗОВАННОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ИЛИ ОТХОДОВ, ПОЛУЧЕННЫХ ПОСЛЕ ПРИМЕНЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ИЛИ РАБОТЫ С НИМ

Нет особых требований.

Любой неиспользованный препарат или отходы следует утилизировать в соответствии с требованиями, установленными национальным законодательством.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Иностранное производственно-торговое унитарное предприятие «Реб-Фарма»,
223216, Республика Беларусь, Минская обл., Червенский р-н, г.п. Смиловичи, ул. Садовая, 1,
тел./факс: (+375) 17 240 26 35, e-mail: rebpharma@rebpharma.by.

Претензии потребителей направлять по адресу держателя регистрационного удостоверения.

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Иностранное производственно-торговое унитарное предприятие «Реб-Фарма»,
223216, Республика Беларусь, Минская обл., Червенский р-н, г.п. Смиловичи,
ул. Садовая, 1, тел./факс: (+375) 17 240 26 35,
e-mail: rebpharma@rebpharma.by.

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Холудексан-Реб, 300 мг, капсулы доступна на информационном портале Евразийского союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет»: <https://www.eaeunion.org>.