

ТРИЛЕПТАЛ® (TRILEPTAL®)

OXCARBAZEPINE

зарегистрировано
NOVARTIS PHARMA AG (Швейцария)
произведено
NOVARTIS FARMA S.p.A. (Италия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой серо-зеленого цвета, овальные, слегка двояковыпуклые, с риской с двух сторон; на одной стороне маркировка "Т/D", на другой – "С/G".

1 таб.

окскарбазепин..... 150 мг

Вспомогательные вещества: кремния диоксид коллоидный безводный – 0.8 мг, кросповидон – 10 мг, гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза/целлюлоза НР-М 603) – 4.2 мг, магния стеарат – 2.2 мг, целлюлоза микрокристаллическая (Avicel PH 102) – 32.8 мг.

Состав оболочки: титана диоксид – 1.253 мг, тальк – 0.715 мг, гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза/целлюлоза НР-М 603) – 7.14 мг, железа оксид черный (Е172) – 0.022 мг, железа оксид красный (Е172) – 0.003 мг, железа оксид желтый (Е172) – 0.152 мг, макрогол 4000 – 0.715 мг.

10 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.

10 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.

10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.

10 шт. – блистеры (5) – пачки картонные.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета, овальные, слегка двояковыпуклые, с риской с двух сторон; на одной стороне маркировка "ТЕ/ТЕ", на другой – "СG/СG".

1 таб.

окскарбазепин..... 300 мг

Вспомогательные вещества: кремния диоксид коллоидный безводный – 1.6 мг, кросповидон – 20 мг, гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза/целлюлоза НР-М 603) – 8.4 мг, магния стеарат – 4.4 мг, целлюлоза микрокристаллическая (Avicel PH 102) – 65.6 мг.

Состав оболочки: титана диоксид – 1.497 мг, тальк – 5.323 мг, гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза/целлюлоза НР-М 603) – 7.351 мг, железа оксид желтый (Е172) – 0.499 мг, макрогол 8000 (полиэтиленгликоль 8000) – 1.331 мг.

10 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.

10 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.

10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.

10 шт. – блистеры (5) – пачки картонные.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой светло-розового цвета, овальные, слегка двояковыпуклые, с риской с двух сторон; на одной стороне маркировка "ТF/ТF", на другой – "СG/СG".

1 таб.

окскарбазепин..... 600 мг

Вспомогательные вещества: кремния диоксид коллоидный безводный – 3.2 мг, кросповидон – 40 мг, гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза/целлюлоза НР-М 603) – 16.8 мг, магния стеарат – 8.8 мг, целлюлоза микрокристаллическая (Avicel PH102) – 131.2 мг.

Состав оболочки: титана диоксид – 3.655 мг, тальк – 1.859 мг, гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза/целлюлоза НР-М 603) – 18.564 мг, железа оксид черный (Е172) – 0.011 мг, железа оксид красный (Е172) – 0.052 мг, макрогол 4000 – 1.859 мг.

10 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.

10 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.

10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.

10 шт. – блистеры (5) – пачки картонные.

Номер и дата регистрации: П N015199/01 от 18.06.09**Код АТХ:** N03AF02**Клинико-фармакологическая группа:**

Противосудорожный препарат

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Противоэпилептический препарат. Фармакологическая активность препарата Трилептал® (окскарбазепина) обусловлена, в первую очередь, действием его метаболита – моногидроксипроизводного (МГП). Механизм действия окскарбазепина и его МГП связан, в основном, с блокадой потенциал-зависимых натриевых каналов, что приводит к стабилизации перевозбужденных мембран нейронов, ингибированию возникновения серийных нейрональных разрядов и снижению синаптического проведения импульсов.

Реализации противосудорожного действия препарата способствует повышение проводимости ионов калия и модуляция кальциевых каналов, активируемых высоким потенциалом мембраны. Не было отмечено значительных взаимодействий с нейромедиаторами мозга или связывания с рецепторами. В экспериментальных исследованиях было показано, что окскарбазепин и МГП обладают выраженным противосудорожным действием.

Клиническая эффективность

Эффективность препарата Трилептал® при эпилептических приступах была продемонстрирована как при монотерапии, так и при применении Трилептала в составе комбинированной терапии у детей и взрослых.

Препарат Трилептал может быть использован для замены других противосудорожных средств в тех случаях, когда при применении последних не достигается удовлетворительного терапевтического ответа на лечение.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

После приема внутрь окскарбазепин в таблетированной форме быстро и практически полностью (>95%) всасывается в ЖКТ и в значительной степени метаболизируется с образованием фармакологически активного метаболита – 10-моногидроксипроизводного (МГП). После однократного приема препарата Трилептал® в форме таблеток, покрытых оболочкой, в дозе 600 мг здоровыми добровольцами натощак средняя C_{max} в плазме крови МГП составляет 31.5 мкмоль/л, среднее время ее достижения (T_{max}) – около 5 ч.

После однократного приема препарата Трилептал® в форме суспензии в дозе 600 мг здоровыми добровольцами натощак средняя C_{max} МГП в плазме крови составляет 24.9 мкмоль/л, среднее максимальное время ее достижения – около 6 ч. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой и суспензия для приема внутрь биоэквивалентны, поскольку среднее геометрическое отношение C_{max} и AUC МГП при применении однократной дозы окскарбазепина в форме таблеток и в форме суспензии и в равновесном состоянии было в диапазоне от 0.85 до 1.06 (90% доверительный интервал).

Прием пищи не влияет на скорость и степень всасывания окскарбазепина.

Связь с белками плазмы крови и распределение

Кажущийся V_d МГП составляет 49 л. Приблизительно 40% МГП связывается с белками плазмы крови, в основном с альбумином. В терапевтическом диапазоне степень связывания не зависит от концентрации препарата в сыворотке крови. Окскарбазепин и МГП не связываются с α_1 -кислым гликопротеином.

Окскарбазепин и МГП проникают через плацентарный барьер. В одном случае были зарегистрированы сходные значения концентрации МГП в плазме крови у новорожденного ребенка и его матери.

В фармакокинетических исследованиях показано, что в плазме крови определяется 2% окскарбазепина и 70% МГП; остальная часть приходится на вторичные метаболиты, быстро выводятся из плазмы крови.

C_{ss} МГП в плазме крови достигаются на 2-3 сутки при приеме препарата Трилептал® 2 раза/сут. В равновесном состоянии фармакокинетические параметры МГП линейны и дозозависимы в диапазоне суточных доз 300 мг – 2400 мг.

Метаболизм

Окскарбазепин быстро метаболизируется цитозольными ферментами печени до фармакологически активного метаболита МГП, который обуславливает фармакологический эффект препарата. МГП подвергается дальнейшей конъюгации с глюкуроновой кислотой. Незначительные количества МГП (около 4% дозы) окисляются с образованием неактивного метаболита (10,11-дигидроксипроизводное (ДГП)).

Выведение

Окскарбазепин выводится из организма в основном в виде метаболитов, преимущественно почками. Более 95% дозы выводится почками в виде метаболитов, менее 1% – в неизменном виде. Около 4% дозы выводится с калом. Приблизительно 80% дозы выводится в виде МГП, как в виде глюкуронидов (49%), так и в виде неизменного МГП (27%); неактивный ДГП составляет около 3%, конъюгаты окскарбазепина – около 13% дозы.

Окскарбазепин быстро выводится из плазмы крови, кажущийся $T_{1/2}$ составляет 1.3 – 2.3 ч. В отличие от окскарбазепина, кажущийся $T_{1/2}$ МГП составляет в среднем 9.3 ± 1.8 ч.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

Пожилые пациенты

После приема препарата Трилептал® однократно (в дозе 300 мг) и повторно (в дозе 600 мг/сут) у пожилых добровольцев в возрасте 60-82 лет C_{max} и значения AUC для МГП были на 30-60% выше, по сравнению с теми же показателями у молодых добровольцев (18-32 года), что связано с возрастным уменьшением КК. В связи с тем, что подбор терапевтической дозы препарата Трилептал® осуществляется индивидуально, не требуется специальной коррекции режима дозирования для данной категории пациентов при отсутствии нарушений функции почек.

Дети

Клиренс МГП, скорректированный по массе тела, снижается у детей с увеличением возраста и массы тела, приближаясь к клиренсу взрослых. Клиренс, скорректированный по массе тела, у детей в возрасте от 1 месяца до 4 лет в среднем на 93% выше, чем у взрослых. Таким образом, предполагается, что AUC МГП у детей этой возрастной группы ожидается в 2 раза меньше таковой у взрослых при применении одинаковых доз (при корректировке по массе тела). Клиренс, скорректированный по массе тела, у детей в возрасте от 4 до 12 лет в среднем на 43% выше, чем у взрослых. Предполагаемая AUC МГП у детей этой возрастной группы составляет 2/3 от таковой у взрослых при применении одинаковых доз (при корректировке по массе тела). Предполагается, что у детей в возрасте от

13 лет и старше за счет увеличения массы тела клиренс МГП, скорректированный по массе тела, соответствует клиренсу МГП у взрослых.

Пол

Не отмечено каких-либо различий в фармакокинетических параметрах в зависимости от пола в детском, взрослом или пожилом возрасте.

Пациенты с нарушениями функции печени

Фармакокинетические параметры и метаболизм окскарбазепина и МГП после однократного приема внутрь препарата в дозе 900 мг оценивались у здоровых добровольцев и у пациентов с нарушениями функции печени. Нарушения функции печени легкой и средней степеней не влияют на фармакокинетические параметры окскарбазепина и МГП. Фармакокинетика при нарушениях функции печени тяжелой степени не изучалась.

Пациенты с нарушениями функции почек

Существует линейная зависимость почечного клиренса МГП от КК. У пациентов с нарушениями функции почек (КК менее 30 мл/мин) после однократного приема 300 мг окскарбазепина $T_{1/2}$ МГП увеличивается на 60-90% (до 16-19 ч), а АUC увеличивается в 2 раза.

Беременные пациентки

Во время беременности в организме происходит ряд физиологических изменений, которые могут приводить к постепенному снижению уровня МГП в плазме крови в этот период.

ПОКАЗАНИЯ

- простые и сложные парциальные эпилептические приступы с вторичной генерализацией или без нее у взрослых и детей в возрасте от 1 месяца и старше;
- генерализованные тонико-клонические эпилептические приступы у взрослых и детей в возрасте от 2 лет и старше.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат Трилептал® может применяться как в виде монотерапии, так и в комбинации с другими противоэпилептическими препаратами. В обоих случаях курс лечения начинается с клинически эффективной дозы, кратность приема – 2 раза/сут. Доза может быть увеличена в зависимости от ответа на терапию. В случае замены другого противоэпилептического препарата препаратом Трилептал® в начале приема препарата Трилептал® следует постепенно снижать дозу заменяемого препарата. При применении препарата Трилептал® в составе комбинированной терапии может потребоваться снижение дозы сопутствующих противоэпилептических препаратов и/или более медленное повышение дозы препарата Трилептал® из-за увеличения суммарной дозы противоэпилептических препаратов. Препарат Трилептал® можно принимать вне зависимости от приема пищи (во время, после еды или в промежутках между приемами пищи).

На таблетках имеются риски, их можно разламывать на 2 части для облегчения проглатывания.

При применении препарата Трилептал® у детей до 3 лет и у других пациентов, которые не могут проглатывать таблетки, а также в тех случаях, когда невозможно отмерить требуемую дозу при применении препарата в форме таблеток, препарат Трилептал® применяют в форме суспензии для приема внутрь. Суспензия для приема внутрь и таблетки являются взаимозаменяемыми в эквивалентных дозах.

Таблица пересчета дозы препарата Трилептал® из мг в мл.

Доза в миллиграммах (мг)	Доза в миллилитрах (мл)
10 мг	0.2 мл
20 мг	0.3 мл
30 мг	0.5 мл
40 мг	0.7 мл
50 мг	0.8 мл
60 мг	1.0 мл
70 мг	1.2 мл
80 мг	1.3 мл
90 мг	1.5 мл
100 мг	1.7 мл
200 мг	3.3 мл
300 мг	5.0 мл
400 мг	6.7 мл
500 мг	8.3 мл
600 мг	10.0 мл
700 мг	11.7 мл

800 мг	13.3 мл
900 мг	15.0 мл
1000 мг	16.7 мл

Терапевтический эффект препарата Трилептал® (окскарбазепина) обусловлен, в первую очередь, действием его метаболита, МГП.

Рутинное определение концентрации окскарбазепина или МГП в плазме крови не оправдано. Однако контроль концентрации МГП в плазме крови может применяться для уточнения соблюдения режима приема препарата пациентом (комплаентности) или в тех ситуациях, когда возможно изменение клиренса МГП, например, изменение функции почек, беременность, одновременное применение с препаратами, повышающими активность «печеночных» ферментов. В вышеперечисленных ситуациях следует корректировать дозу препарата Трилептал® с учетом концентрации МГП в плазме крови (измеряют через 2-4 ч после приема), которую следует поддерживать на уровне <35 мг/л.

Взрослые

Монотерапия: и комбинированная терапия

Начальная доза составляет 600 мг/сут (8-10 мг/кг массы тела/сут), разделенных на 2 приема. При необходимости возможно постепенное увеличение дозы. Дозу повышают не более чем на 600 мг/сут с интервалом примерно в 1 неделю, до достижения желаемого терапевтического ответа. Хороший терапевтический ответ наблюдается в диапазоне доз 600-2400 мг/сут, при этом большинство пациентов имеют хороший клинический эффект при дозе 900 мг/сут. У пациентов, ранее не получавших терапию противоэпилептическими средствами, эффективная доза составляет 1200 мг/сут, у пациентов, ранее получавших, но плохо отвечавших на терапию другими противоэпилептическими препаратами – 2400 мг/сут.

Применение препарата Трилептал® в суточной дозе 2400 мг в составе комбинированной терапии без снижения дозы другого противоэпилептического средства сопровождалось плохой переносимостью у большинства пациентов преимущественно из-за развития нежелательных явлений со стороны нервной системы. Применение препарата Трилептал® в суточной дозе выше 2400 мг не изучалось.

Дети и подростки

Препарат Трилептал® предназначен для применения у детей в возрасте от 1 месяца и старше. Применение препарата у детей в возрасте до 1 месяца в контролируемых клинических исследованиях не изучалось.

При монотерапии препаратом Трилептал® и при применении препарата в составе комбинированной терапии рекомендуемую начальную дозу 8-10 мг/кг массы тела в сутки разделяют на 2 приема.

В комбинированной терапии целевая доза препарата Трилептал®, составляющая 30-46 мг/кг в сутки, должна быть достигнута не менее, чем через 2 недели с момента начала терапии. При необходимости, для достижения желаемого терапевтического эффекта возможно постепенное повышение дозы. Дозу увеличивают с интервалом примерно в 1 неделю с шагом не более 10 мг/кг/сутки до максимальной – 60 мг/кг/сут. При применении препарата Трилептал® в монотерапии и в составе комбинированной терапии, при корректировке по массе тела кажущийся клиренс МГП у детей значительно снижается с увеличением возраста. Детям в возрасте от 1 месяца до 4 лет может потребоваться доза препарата, в 2 раза превышающая дозу для взрослых, при корректировке по массе тела; детям в возрасте от 4 до 12 лет может потребоваться доза, превышающая на 50% дозу для взрослых, при корректировке по массе тела. У детей в возрасте от 1 месяца до 4 лет влияние противоэпилептических препаратов – индукторов ферментов печени на их кажущийся клиренс выражено в большей степени, чем у детей более старших возрастных групп (при корректировке по массе тела). При применении препарата Трилептал® у детей в возрасте от 1 месяца до 4 лет в комбинации с противоэпилептическими препаратами – индукторами ферментов печени может потребоваться доза окскарбазепина на 60% выше (при корректировке по массе тела), чем при монотерапии препаратом Трилептал® или при его применении в комбинации с противоэпилептическими средствами, не индуцирующими ферменты. Для детей более старших возрастных групп при проведении комбинированной терапии препаратом Трилептал® с индукторами ферментов печени может потребоваться незначительное увеличение дозы препарата по сравнению с монотерапией.

У детей младше 3 лет препарат следует применять в форме сиропа в связи с трудностями применения твердых лекарственных форм у этой возрастной группы.

Пациенты в возрасте >65 лет

Специальная коррекция режима дозирования у данной категории пациентов необходима при нарушении функции почек (КК менее 30 мл/мин). В случае наличия риска развития гипонатриемии необходимо проведение тщательного контроля содержания натрия в плазме крови.

Пациенты с нарушениями функции печени

Не требуется коррекции режима дозирования у пациентов с нарушениями функции печени легкой и средней степени. Отсутствуют данные о применении препарата Трилептал® у пациентов с нарушениями функции печени тяжелой степени, в связи с чем необходимо соблюдать осторожность при применении препарата у пациентов данной категории.

Пациенты с нарушениями функции почек

Для пациентов с нарушениями функции почек (КК менее 30 мл/мин) рекомендуемая начальная доза составляет 300 мг/сут; повышать дозу следует медленно, с интервалом не менее 1 недели, до достижения желаемого терапевтического ответа. Необходимо тщательное наблюдение за пациентами во время подбора дозы.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Наиболее часто сообщалось о следующих нежелательных реакциях: сонливость, головная боль, головокружение, диплопия, тошнота, рвота, чувство усталости (более чем у 10% пациентов).

В клинических исследованиях было показано, что нежелательные эффекты обычно слабо или умеренно выражены, носят транзиторный характер и наблюдаются в основном в начале терапии.

Приведенные ниже данные суммируют информацию о нежелательных реакциях (НР), зарегистрированных в ходе клинических исследований, а также данные по профилю безопасности препарата, полученные в ходе его применения в клинической практике. НР сгруппированы в соответствии с классификацией органов и систем органов MedDRA, при этом перечислены в порядке уменьшения их значимости.

Критерии оценки частоты возникновения нежелательных явлений: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10\ 000$, включая отдельные сообщения).

Со стороны крови и лимфатической системы: нечасто – лейкопения; очень редко – подавление костномозгового кроветворения, агранулоцитоз, апластическая анемия, нейтропения, панцитопения, тромбоцитопения.

Со стороны иммунной системы: очень редко – анафилактические реакции, реакции гиперчувствительности (в т.ч. и полиорганные нарушения), которые характеризуются такими явлениями, как сыпь и повышение температуры тела. Возможно поражение кровеносной и лимфатической систем (эозинофилия, тромбоцитопения, лейкопения, лимфаденопатия, спленомегалия), печени (гепатит, изменение показателей функции печени), поражение мышц и суставов (миалгия, отеки в области суставов, артралгия), нервной системы (печеночная энцефалопатия), почек (почечная недостаточность, интерстициальный нефрит, протеинурия), легких (отек легких, бронхоспазм, бронхиальная астма, интерстициальное воспаление, одышка), ангионевротический отек.

Со стороны эндокринной системы: очень редко – гипотиреоз.

Со стороны обмена веществ и питания: часто – гипонатриемия (чаще отмечается у пациентов возрасте > 65 лет); очень редко – клинически значимая гипонатриемия (концентрация натрия < 125 ммоль/л) – как правило, в течение первых 3 месяцев терапии препаратом; у некоторых пациентов – более чем через 1 год после начала лечения препаратом Трилептал®. Данное состояние может привести к развитию таких проявлений и симптомов как судорожные приступы, энцефалопатия, снижение уровня сознания, спутанность сознания, нарушения зрения (в том числе нечеткость зрения), гипотиреоз, рвота, тошнота, дефицит фолиевой кислоты.

Со стороны психики: часто – ажитация (в т.ч. нервозность), эмоциональная лабильность, спутанность сознания, депрессия, апатия.

Со стороны нервной системы: очень часто – сонливость (22.5%), головная боль (14.6%), головокружение (22.6%); часто – атаксия, тремор, нистагм, нарушение внимания, амнезия.

Со стороны органа зрения: очень часто – диплопия (13.9%); часто – затуманивание зрения, нарушения зрения.

Со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: часто – системное головокружение.

Со стороны сердца: очень редко – АВ-блокада, аритмии.

Со стороны сосудов: очень редко – артериальная гипертензия.

Со стороны пищеварительной системы: очень часто – рвота (11.1%), тошнота (14,1%); часто – диарея, боли в животе, запор; очень редко – панкреатит.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: очень редко – гепатит.

Со стороны кожи и подкожных тканей: часто – сыпь, алоpecia, акне; нечасто – крапивница; очень редко синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла, вызванный приемом лекарственных препаратов), ангионевротический отек, мультиформная эритема, системная красная волчанка.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: очень часто – чувство усталости (12%); часто – астения.

Лабораторные и инструментальные данные: нечасто – повышение активности печеночных ферментов, ЩФ; очень редко – повышение активности амилазы, липазы.

В клинических исследованиях, проведенных у детей в возрасте от 1 месяца до 4 лет, наиболее часто наблюдалась сонливость (у 11% пациентов). С частотой $> 1\%$ - $< 10\%$ (часто) отмечались атаксия, раздражительность, рвота, летаргия, чувство усталости, нистагм, тремор, снижение аппетита, повышение концентрации мочевой кислоты в крови. Нежелательные реакции, выявленные в постмаркетинговом периоде на основании отдельных сообщений и случаев, описанных в литературе.

Поскольку данные о нежелательных реакциях в постмаркетинговом периоде были получены на основании добровольных сообщений из популяции неизвестной численности, оценить частоту их встречаемости невозможно (частота неизвестна). Нежелательные реакции классифицированы по системам органов, в пределах каждой системы органов нежелательные реакции расположены в порядке уменьшения степени тяжести их проявления.

Со стороны колю и подкожных тканей

Лекарственная сыпь с эозинофилией и системными проявлениями, острый генерализованный экзантематозный пустулез.

Со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани

Были сообщения о снижении минеральной плотности костной ткани, выявлении остеопении, остеопороза и переломов у пациентов, получающих длительное лечение препаратом Трилептал®. Механизм влияния окскарбазепина на метаболизм костной ткани не выяснен.

Со стороны обмена веществ и питания

Синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона, проявляющийся летаргией, тошнотой, головокружением, снижением осмоляльности плазмы крови, рвотой, головной болью, спутанностью сознания и другими симптомами со стороны нервной системы.

Травмы, интоксикации и осложнения манипуляций

Падение.

Со стороны нервной системы

Нарушения речи (в т.ч. дизартрия), особенно в период подбора дозы.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

– детский возраст до 3 лет;

– повышенная чувствительность к окскарбазепину или любым другим компонентам препарата.

Следует с *осторожностью* назначать препарат пациентам с известной гиперчувствительностью к карбамазепину, т.к. у этой группы больных приблизительно в 25-30% случаев могут развиваться реакции гиперчувствительности на окскарбазепин. У пациентов, не имеющих в анамнезе указаний на гиперчувствительность к карбамазепину, также возможно развитие реакций повышенной чувствительности на препарат, включая полиорганные нарушения. Применение препарата Трилептал® у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени не изучалось, поэтому необходимо с осторожностью применять препарат у данной категории пациентов.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Дети пациенток с эпилепсией чаще других предрасположены к возникновению нарушений развития, в т.ч. врожденных пороков. Опыт применения препарата Трилептал® при беременности ограничен. Имеющиеся сообщения свидетельствуют о возможной связи приема препарата во время беременности с развитием врожденных пороков развития (ВПР). Наиболее частыми пороками развития у детей, матери которых получали терапию препаратом Трилептал® во время беременности, были: дефект межпредсердной перегородки, дефект предсердно-желудочковой перегородки, расщелина твердого неба и верхней губы, синдром Дауна, дисплазия тазобедренного сустава (как одно-, так и двустороннее), туберозный склероз и пороки развития уха. По данным Североамериканского регистра беременных, частота грубых пороков развития, относящихся к структурным аномалиям, требующим хирургической, медикаментозной или косметической коррекции, диагностированных в течение 12 недель после рождения, составляла 2.0% (95% доверительный интервал от 0.6 до 5.1%) среди беременных, принимавших в первом триместре окскарбазепин в монотерапии. По сравнению с беременными, не получавшими терапию какими-либо противоэпилептическими препаратами во время беременности, относительный риск развития пороков развития у детей составляет 1.6 с доверительным интервалом 95% от 0.46 до 5.7.

Пациенткам детородного возраста следует применять надежные методы контрацепции во время терапии препаратом Трилептал® (оптимально, внутриматочные контрацептивные средства), поскольку при одновременном применении с пероральными контрацептивами, содержащими этинилэстрадиол или левоноргестрел, эффективность данных препаратов может снижаться.

Если пациентка планирует беременность или беременность диагностирована во время применения препарата, а также при возникновении вопроса о применении препарата Трилептал® в период беременности, необходимо тщательно сопоставить ожидаемые преимущества терапии и возможный риск для плода, особенно в I триместре беременности.

При беременности следует использовать минимальные эффективные дозы препарата. По возможности и при достаточной клинической эффективности у женщин детородного возраста и, по меньшей мере, в I триместре беременности препарат Трилептал® следует применять в монотерапии.

Пациентка должна быть предупреждена о возможных нарушениях развития плода и необходимости проведения антенатальной диагностики.

Во время беременности не следует прерывать эффективное противоэпилептическое лечение, поскольку прогрессирование заболевания может оказывать отрицательное влияние на мать и плод. Известно, что во время беременности развивается дефицит фолиевой кислоты. Противоэпилептические средства могут усиливать этот дефицит, представляющий одну из возможных причин нарушений развития плода, поэтому рекомендуется дополнительный прием препаратов фолиевой кислоты до беременности и во время беременности.

При применении препарата во время беременности необходимо учитывать, что физиологические изменения, происходящие в организме во время беременности, могут приводить к постепенному снижению уровня 10-моногидроксипроизводного в плазме крови. Для достижения максимального контроля за симптомами заболевания у беременных пациенток необходимо регулярно оценивать клинический эффект препарата и определять концентрацию МГП в плазме крови.

Определение уровня МГП в плазме крови также рекомендуется проводить в послеродовом периоде, особенно в случае, если во время беременности доза препарата повышалась.

Имеются сообщения о том, что применение противоэпилептических препаратов во время беременности может приводить к повышенной кровоточивости у новорожденных. В качестве меры предосторожности рекомендуется применение витамина К₁ в последние несколько недель беременности, а также новорожденным, матери которых получали препарат Трилептал®.

У новорожденных детей, чьи матери получали лечение противоэпилептическими препаратами, отмечались редкие случаи развития гипокальциемии. Эти случаи были обусловлены нарушениями кальциево-фосфорного обмена и минерализации костей.

Окскарбазепин и МГП проникают через плацентарный барьер. Окскарбазепин и МГП выделяются с грудным молоком. Отношение концентраций в молоке и плазме составило 0.5 для обоих веществ. Поскольку влияние на новорожденных окскарбазепина и МГП, поступивших с грудным молоком, неизвестно, не следует применять препарат Трилептал® в период кормления грудью.

Применение у детей в возрасте до 1 месяца

Нет данных о безопасности и эффективности применения препарата Трилептал® у детей в возрасте до 1 месяца.

Влияние на фертильность

Нет данных о влиянии препарата на фертильность у человека. В исследованиях у животных не выявлено воздействия окскарбазепина и МГП на фертильность у особей обоих полов в суточных дозах 150 и 450 мг/кг, соответственно. При применении максимальных доз МГП у самок, однако, отмечалось нарушение астрального цикла, снижение количества лютеиновых тел, снижения количества имплантаций и числа живых эмбрионов.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Существуют сообщения о риске ухудшения течения эпилептических припадков при применении препарата Трилептал®. Повышение риска ухудшения течения приступов наблюдалось, в основном у детей, однако, может возникать и у взрослых. Если на фоне применения препарата Трилептал® отмечается ухудшение течения эпилептических припадков, применение препарата следует прекратить.

Реакции гиперчувствительности

При применении препарата Трилептал® в клинической практике в отдельных случаях (постмаркетинговые сообщения) отмечалось развитие реакций гиперчувствительности немедленного типа (I тип), включая сыпь, зуд, крапивницу, ангионевротический отек и анафилактические реакции. Реакции гиперчувствительности могут вызывать развитие нарушений со стороны кожных покровов, печени, крови и лимфатической системы и других органов как в отдельности, так и в рамках системной реакции. Ангионевротический отек и анафилактические реакции с поражением гортани, голосовых складок (область голосовой щели), языка, губ, век развивались как при первом, так и при повторном приеме препарата Трилептал®. В случае развития гиперчувствительности немедленного типа следует немедленно отменить препарат Трилептал® и назначить альтернативную терапию.

Следует с осторожностью применять препарат у пациентов с известной гиперчувствительностью к карбамазепину, т.к. у этой группы пациентов приблизительно в 25-30% случаев возможно развитие реакций повышенной чувствительности к окскарбазепину. У пациентов, не имеющих в анамнезе указаний на гиперчувствительность к карбамазепину, также возможно развитие реакций повышенной чувствительности на препарат, включая полиорганные нарушения. При возникновении признаков и симптомов реакций гиперчувствительности, следует немедленно отменить препарат Трилептал®.

Гипонатриемия

У 2.7% пациентов, получающих препарат Трилептал®, наблюдалась гипонатриемия (содержание натрия в сыворотке менее 125 ммоль/л), которая обычно не сопровождалась клиническими проявлениями и не требовала коррекции терапии. Содержание натрия нормализуется при отмене (уменьшении дозы) препарата Трилептал® или консервативном лечении (ограничении приема жидкости). У пациентов с нарушением функции почек в анамнезе и низким содержанием натрия в сыворотке крови (например, у пациентов с синдромом неадекватной секреции антидиуретического гормона), или у пациентов, получающих одновременное лечение препаратами, способствующими выведению натрия из организма, (диуретики, препараты, влияющие на секрецию антидиуретического гормона), до начала терапии препаратом Трилептал® следует определять содержание натрия в сыворотке крови. В дальнейшем следует контролировать содержание натрия в сыворотке крови через 2 недели после начала терапии и далее ежемесячно на протяжении 3 месяцев или по мере необходимости. С особым вниманием к данным факторам риска следует относиться у пожилых пациентов. При необходимости применения диуретиков и других препаратов, снижающих содержание натрия в сыворотке крови, у пациентов, получающих терапию препаратом Трилептал®, следует придерживаться тех же рекомендаций. При появлении клинических симптомов гипонатриемии, следует определить содержание натрия в сыворотке крови. Для остальных пациентов определение содержания натрия в сыворотке крови может осуществляться во время проведения рутинных анализов крови.

Необходимо проводить контроль массы тела у всех пациентов с сердечной недостаточностью для своевременной диагностирования задержки жидкости. При задержке жидкости или при прогрессировании симптомов сердечной недостаточности следует определять содержание натрия в сыворотке крови. В случае возникновения гипонатриемии следует ограничить количество потребляемой жидкости. Т.к. при применении окскарбазепина в очень редких случаях возможно нарушение сердечной проводимости, необходимо тщательное наблюдение за пациентами с предшествующими нарушениями проводимости (атриовентрикулярная блокада, аритмия), получающими препарат Трилептал®.

Гематологические изменения

По данным постмаркетинговых сообщений при лечении препаратом Трилептал® у пациентов в очень редких случаях отмечалось развитие агранулоцитоза, апластической анемии и панцитопении. Учитывая незначительную частоту встречаемости агранулоцитоза, апластической анемии и панцитопении, а также сопутствующих факторов (например, одновременный прием других лекарственных средств, наличие сопутствующих заболеваний), причинно-следственную связь между развитием данных нежелательных явлений и применением препарата установить невозможно. При развитии симптомов выраженного угнетения костномозгового кроветворения необходимо рассмотреть вопрос об отмене препарата.

Суицидальные мысли и поведение

У пациентов, получавших противосудорожные препараты, отмечались эпизоды суицидального поведения и суицидальных мыслей. Результаты метанализа рандомизированных плацебо-контролируемых исследований показали небольшое повышение риска развития суицидального поведения у пациентов, получавших противосудорожные препараты. Механизм повышения риска суицида у данной категории пациентов не установлен. Поэтому на всех стадиях лечения необходимо тщательное наблюдение за пациентами, получающими лечение препаратом. Пациенты и медицинский персонал должны быть предупреждены о риске возникновения суицидальных мыслей и эпизодов у пациентов, получающих терапию препаратом Трилептал®.

Дерматологические реакции

При применении препарата Трилептал® очень редко сообщалось о развитии серьезных дерматологических реакций, таких как: синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), экссудативная мультиформная эритема. Пациентам с вышеуказанными дерматологическими реакциями может потребоваться госпитализация в связи с развитием угрожающих жизни состояний; очень редко возможны летальные исходы. При применении препарата Трилептал® дерматологические реакции наблюдались как у детей, так и у взрослых, и развивались в среднем через 19 дней после начала приема препарата. Имеются отдельные сообщения о случаях рецидива серьезных кожных реакций при возобновлении приема препарата Трилептал®. При развитии кожных реакций на фоне применения препарата Трилептал® следует рассмотреть вопрос об отмене препарата и применении другого противоэпилептического средства.

*Корреляция с HLA-B*1502*

Имеется значительное количество данных, подтверждающих роль аллелей человеческого лейкоцитарного антигена (HLA) в развитии серьезных кожных реакций у пациентов с предрасположенностью к таким состояниям. Из-за схожести в химической структуре окскарбамазепина и карбамазепина существует вероятность развития синдрома Стивенса-Джонсона и синдрома Лайелла у пациентов с наличием в геноме аллеля HLA-B*1502, принимающих окскарбазепин.

У пациентов китайской и тайской национальности прослеживалась четкая связь между развитием синдрома Стивенса-Джонсона и синдрома Лайелла при применении карбамазепина и наличием в их геноме аллеля человеческого лейкоцитарного антигена HLA-B*1502.

Частота встречаемости данного аллеля у пациентов китайской национальности составляет 2-12%, у тайской – около 8%, среди некоторых групп населения Малайзии – более 15%. Частота распространения аллеля HLA-B*1502 в Корее и Индии составляет 2% и 6%, соответственно. Распространенность данного аллеля у лиц европеоидной, негроидной рас, у латиноамериканцев, индейцев и японцев незначительна (<1%).

Частоты данных аллелей представляют процент хромосом в определенных популяциях населения, которые несут аллель. Это означает, что процент пациентов, несущих копию аллели, по крайней мере в одной из их двух хромосом почти в два раза выше частоты встречаемости аллеля. Таким образом, процент пациентов, которые могут оказаться под угрозой, почти в два раза чаще частоты аллелей.

При применении препарата Трилептал® у возможных носителей аллеля HLA-B*1502 рекомендуется проводить генотипирование по данному аллелю. Применять препарат у носителей данного аллеля следует только в том случае, если ожидаемая польза от терапии превышает возможный риск. Наличие данного аллеля у лиц китайской национальности, принимающих другие противоэпилептические препараты, повышает риск развития тяжелых дерматологических реакций. У пациентов с аллелем HLA-B*1502 необходимо избегать применения препаратов, приводящих к развитию синдрома Стивенса-Джонсона или синдрома Лайелла, при возможной замене на альтернативные препараты. Проведение генотипирования по аллелю HLA-B*1502 перед применением препарата Трилептал® необязательно у пациентов, принадлежащим к популяциям с низкой частотой встречаемости данного аллеля, а также пациентам, уже получающим терапию данным препаратом, поскольку тяжелые кожные реакции в большинстве случаев отмечались в первые месяцы лечения (вне зависимости от наличия HLA-B*1502).

*Корреляция с HLA-A*3101*

Наличие аллеля HLA-A*3101 может быть фактором риска развития тяжелых поражений кожи (синдром Стивенса-Джонсона, синдром Лайелла, лекарственная сыпь с эозинофилией и системными проявлениями, острый генерализованный экзантематозный пустулез и пятнисто-узелковая сыпь) при применении карбамазепина. Частота встречаемости аллеля HLA-A*3101 гена человеческого лейкоцитарного антигена (HLA) может отличаться у различных этнических групп: около 2-5% у населения Европы, около 10% – у японцев, среди населения Западной Европы – около 6.7%, в зависимости от географического региона. Частота аллеля составляет менее 5% в населении Австралии, Азии, Африки и Северной Америке, исключения составляют от 5% до 12%. Частота более 15% установлена у некоторых этнических групп Южной Америки (Аргентина и Бразилия), коренных жителей Северной

Америки (племена Навахо и Сиокс, в Мексике – Санора Сери), Южной Индии (Тамил Наду), и 10-15% среди других коренных жителей данных регионов.

Частоты данных аллелей представляют процент хромосом в определенных популяциях населения, которые несут аллель. Это означает, что процент пациентов, несущих копию аллели, по крайней мере в одной из их двух хромосом почти в два раза выше частоты встречаемости аллеля. Таким образом, процент пациентов, которые могут оказаться под угрозой, почти в два раза выше частоты аллелей.

Нет достаточных оснований для рекомендации проведения генотипирования по данному аллелю у пациентов перед началом терапии окскарбазепином. Пациентам, уже получающим терапию препаратом Трилептал®, не рекомендуется проведение генотипирования по данному аллелю, поскольку кожные реакции в большинстве случаев отмечались в первые месяцы применения препарата (вне зависимости от наличия HLA-A*3101).

Однако результаты генотипирования не должны влиять на степень контроля состояния пациента и настороженность врача в отношении тяжелых кожных реакций. Развитие тяжелых поражений кожи возможно у пациентов отрицательных по данным аллелям. Также во многих случаях у пациентов, положительных по аллелям HLA-B*1502 или HLA-A*3101, при применении препарата Трилептал® не отмечалось развития тяжелых кожных синдромов.

При проведении генотипирования по аллелю HLA-B*1502 следует отдавать предпочтение методике с высокой разрешающей способностью. Тест считается положительным, если обнаружен хотя бы один из аллелей, отрицательным, если не обнаружено ни одного аллеля. Тех же рекомендаций следует придерживаться при проведении генотипирования по аллелю HLA-A*3101. Влияние других факторов, таких как доза противосудорожных лекарственных средств, комплаентность пациентов, одновременная терапия другими препаратами, сопутствующие заболевания или уровень контроля дерматологических реакций, на частоту развития и распространенность тяжелых кожных реакций, не установлено.

Нарушение функции печени

Имеются сообщения об очень редких случаях развития гепатита, которые в большинстве случаев благополучно разрешались. При подозрении на гепатит необходимо рассмотреть вопрос об отмене препарата.

Гипотиреоз

Гипотиреоз является крайне редким нежелательным явлением при применении окскарбазепина. Учитывая влияние гормонов щитовидной железы на развитие детей, у данной категории пациентов, особенно в возрасте до двух лет, рекомендовано проводить определение концентрации гормонов щитовидной железы до начала терапии препаратом, а также контролировать этот показатель во время применения препарата Трилептал®.

Одновременный прием пероральных контрацептивов

Женщины детородного возраста, принимающие пероральные контрацептивы одновременно с препаратом Трилептал®, должны быть предупреждены о возможном снижении эффективности пероральных контрацептивов. Данной категории пациенток, получающих препарат Трилептал®, рекомендуется дополнительное применение негормональных методов контрацепции.

Синдром отмены

Как и при применении других противоэпилептических препаратов, следует избегать резкого прекращения терапии препаратом Трилептал® из-за риска увеличения частоты судорожных припадков. Лица, принимающие алкоголь на фоне терапии препаратом Трилептал®, должны быть предупреждены о возможном усилении седативного эффекта. *Влияние на выполнение потенциально опасных видов деятельности, требующих особого внимания и быстрых реакций*

В связи с возможностью развития на фоне применения препарата Трилептал® таких нежелательных явлений, как головокружение, сонливость, атаксия, диплопия, нечеткость зрения, нарушения зрения, гипонатриемия, и угнетение сознания или другие нарушения со стороны центральной нервной системы, особенно в начале лечения или во время подбора дозы, пациентам следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами или работе с механизмами в период применения препарата.

При появлении описанных нежелательных явлений следует воздержаться от выполнения указанных видов деятельности.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Имеются единичные сообщения о передозировке препарата. Максимальная доза, описанная в сообщениях, составляла приблизительно 48000 мг.

Симптомы

Со стороны водно-электролитного баланса: гипонатриемия.

Со стороны органа зрения: диплопия, миоз, нечеткость зрения.

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, гиперкинезия.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: утомляемость.

Лабораторные и инструментальные данные: снижение частоты дыхательных движений, удлинение интервала QTc.

Со стороны нервной системы: сонливость, головокружение, атаксия, нистагм, тремор, нарушение координации, судороги, головная боль, кома, потеря сознания, дискинезия.

Со стороны психики: агрессия, агитация, спутанность сознания.

Со стороны сосудов: снижение артериального давления.

Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: одышка.

Лечение

Специфического антидота не существует. Проводят симптоматическое и поддерживающее лечение. Следует иметь в виду, что для уменьшения абсорбции окскарбазепина может быть проведено промывание желудка и назначен прием активированного угля.

Рекомендуется контролировать жизненно важные функции организма, уделяя особое внимание нарушениям проводимости сердца, водно-электролитного баланса и функции дыхательной системы.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Ингибирование ферментов

Окскарбазепин и его фармакологически активный метаболит МГП являются ингибиторами цитохрома CYP2C19. Таким образом, одновременное применение препарата Трилептал® в высоких дозах и препаратов, которые метаболизируются с участием изофермента CYP2C19 (например, фенобарбитал, фенитоин), может привести к их взаимодействию. Для некоторых пациентов может потребоваться снижение дозы препаратов – субстратов CYP2C19. Было показано, что окскарбазепин и МГП слабо или совсем не взаимодействуют со следующими микросомальными изоферментами: CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2D9, CYP2E1, CYP3A4 и CYP4C11.

Индукция ферментов

In vitro и *in vivo* окскарбазепин и МГП, являясь слабыми индукторами цитохромов CYP3A4 и CYP3A5, снижают плазменные концентрации препаратов, метаболизирующихся данными ферментами: дигидропиридиновых антагонистов кальция, пероральных контрацептивов и противоэпилептических препаратов (например, карбамазепина). При одновременном применении с препаратом Трилептал® также возможно снижение концентрации в плазме и других лекарственных препаратов, являющихся субстратами изоферментов CYP3A4 и CYP3A5, (например, препараты из группы иммунодепрессантов – циклоспорин).

Поскольку *in vitro* окскарбазепин и МГП являются слабыми индукторами уридиндифосфат-глюкуронил трансферазы, маловероятно, что *in vivo* они способны оказывать клинически значимое влияние на метаболизм препаратов, выводящихся в виде конъюгатов с глюкуроновой кислотой (например, вальпроевой кислоты и ламотриджина). Но, принимая во внимание даже слабую индуцирующую способность окскарбазепина и МГП, может потребоваться увеличение доз одновременно применяемых препаратов, которые метаболизируются с участием изофермента CYP3A4 или уридиндифосфат-глюкуронил трансферазой. В случае отмены препарата Трилептал® может потребоваться снижение дозы этих препаратов на основании клинического и лабораторного контроля. *In vitro* исследования подтвердили слабую индуцирующую способность окскарбазепина и МГП в отношении изоферментов подсистем ферментов CYP2B и CYP3A4. Индуцирующее влияние окскарбазепина и МГП на другие изоферменты CYP неизвестно.

Противоэпилептические препараты (ПЭП)

При одновременном применении одного или нескольких противоэпилептических препаратов – мощных индукторов цитохрома P450, таких как карбазепин, фенитоин или фенобарбитал, с окскарбазепином в каждом конкретном случае необходимо осуществлять тщательную коррекцию дозы и/или мониторинг концентрации препаратов в плазме крови. Возможные взаимодействия препарата Трилептал® и других противоэпилептических препаратов оценивались в ходе клинических исследований. Данные по влиянию этих взаимодействий на AUC и минимальную концентрацию C_{min} суммированы в таблице:

ПЭП	Влияние препарата Трилептал® на ПЭП C _{min}	Влияние ПЭП на МГП AUC
Карбамазепин	0-22% уменьшение (30% увеличение карбамазепина-10,11-эпоксида)	40% уменьшение
Клобазам	Не изучалось	Не влияет
Фелбамат	Не изучалось	Не влияет
Ламотриджин	Не влияет*	Не влияет
Фенобарбитал	14-15% увеличение	30-31% уменьшение
Фенитоин	0-40% увеличение	29-35% уменьшение
Вальпроевая кислота	Не влияет	0-18% уменьшение

* отсутствует влияние на C_{min}, AUC и C_{max}.

Концентрация фенитоина в плазме крови увеличивается до 40% при одновременном назначении препарата Трилептал® в дозе 1200 мг/сут и выше. Поэтому при применении препарата Трилептал® в вышеуказанных дозах может потребоваться уменьшение дозы фенитоина.

Увеличение концентрации в плазме крови фенобарбитала при одновременном применении с препаратом Трилептал® незначительно (15%).

При одновременном применении сильных индукторов цитохрома P450 (т.е. карбамазепина, фенитоина и фенобарбитала) уменьшается концентрация МГП в плазме крови (на 29-40%). Таким образом следует проводить контроль концентрации МГП в плазме крови и при необходимости корректировать дозу препарата при одновременном применении окскарбазепина с одним или несколькими из вышеуказанных препаратов.

У препарата Трилептал® не было выявлено явлений аутоиндукции.

Гормональные контрацептивы

Доказано взаимодействие препарата Трилептал® с компонентами пероральных контрацептивов: этинилэстрадиолом и левоноргестрелом. Средние значения AUC для них уменьшались на 48-52% и 32-52%, соответственно. Исследований взаимодействия препарата Трилептал® с другими пероральными или имплантируемыми контрацептивами не проводилось. Таким образом, одновременное применение препарата Трилептал® и гормональных контрацептивов может приводить к снижению эффективности последних, в связи с чем пациенткам, получающим лечение препаратом Трилептал®, рекомендуется дополнительное применение надежных негормональных методов контрацепции.

Блокаторы кальциевых каналов

Одновременное применение препарата Трилептал® и фелодипина может приводить к уменьшению значения AUC фелодипина на 28%, хотя концентрации в плазме крови остаются в пределах терапевтического диапазона.

С другой стороны при одновременном применении с верапамилом возможно снижение концентрации МГП в плазме крови на 20%. Такое снижение концентрации МГП не имеет клинического значения.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Циметидин, эритромицин, декстропропосифен не влияют на фармакокинетические параметры МГП; виллоксазин незначительно влияет на концентрацию МГП в плазме (концентрация МГП повышается на 10% после повторного совместного применения). Не отмечено какого-либо взаимодействия с варфарином при приеме как однократных, так и многократных доз препарата Трилептал®.

Не отмечено каких-либо взаимодействий с варфарином, как при однократном одновременном приеме, так и при приеме повторных доз препарата Трилептал®.

Препарат Трилептал® может усиливать седативный эффект этанола.

В клинических исследованиях у пациентов, получавших трициклические антидепрессанты, не было выявлено клинически значимых взаимодействий.

Одновременное применение препаратов лития и окскарбазепина может усиливать нейротоксичность.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 30°C. Срок годности – 3 года. Не использовать после окончания срока годности, указанного на упаковке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

НОВАРТИС ФАРМА ООО

125315 Москва, Ленинградский пр-т 72, корп. 3

Тел.: (495) 967-12-70; Факс: (495) 967-12-68