

# ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ТУЛИП®

## ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ ПРЕПАРАТА

Тулип®

## МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ

Аторвастатин/Atorvastatin

## ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

## ОПИСАНИЕ

Тулип 10 мг: белые или почти белые, круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, с надписью «HLA 10» на одной стороне.

Тулип 20 мг: светло-желтые, круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, с надписью «HLA 20» на одной стороне.

Тулип 40 мг: светло-желтые, круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, с надписью «HLA 40» на одной стороне.

## СОСТАВ

Действующее вещество: аторвастатин.

Каждая таблетка содержит 10 мг, 20 мг, 40 мг аторвастатина в форме кальциевой соли соответственно.

*Вспомогательные вещества*

Ядро: целлюлоза микрокристаллическая, лактозы моногидрат, натрия кроскармеллоза, гидроксипропилцеллюлоза, полисорбат 80, магния оксид тяжелый, кремния диоксид коллоидный, магния стеарат; оболочка: гипромеллоза, гидроксипропилцеллюлоза, титана диоксид (E171), макрогол 6000, тальк; дополнительно в таблетках по 20 мг, 40 мг — железа оксид желтый (E172).

## ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА

Средства, регулирующие липидный обмен, простые ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы.

Код АТХ: С10АА05.

## ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

### Фармакодинамика

Аторвастатин является селективным конкурентным ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы, фермента, участвующего в превращении 3-гидрокси-3-метил-глутарил-коэнзима А в мевалонат, предшественник стероидов, в том числе холестерина.

Аторвастатин снижает плазменный уровень холестерина и сывороточный уровень липопротеинов, ингибируя ГМГ-КоА-редуктазу и синтез холестерина в печени, а также увеличивая число поверхностных ЛПНП-рецепторов на гепатоцитах, что способствует усиленному захвату и катаболизму ЛПНП.

В результате действия аторвастатина концентрации общего холестерина снижаются на 30–46%, холестерина ЛПНП — на 41–61%, аполипопротеина В — на 34–50% и триглицеридов — на 14–33%, одновременно повышая концентрацию холестерина ЛПВП и аполипопротеина А-I, что доказанно снижает риск сердечно-сосудистых событий и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний.

Аторвастатин значительно снижал уровни общего холестерина, холестерина ЛПНП, триглицеридов и аполипопротеина В у детей в возрасте от 6 до 17 лет, страдающих

гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией или тяжелой формой гиперхолестеринемии, по сравнению с плацебо и колестиполом.

### **Фармакокинетика**

После приема внутрь аторвастатин быстро всасывается. Максимальные концентрации в плазме ( $C_{max}$ ) достигаются спустя 1–2 часа. Биодоступность таблеток в пленочной оболочке достигает 95–99%. Средний объем распределения — около 381 литр, степень связывания с белками плазмы  $\geq 98\%$ .

Метаболизируется цитохромом P4503A4. Выводится преимущественно с желчью. Средний период полувыведения из плазмы — около 14 часов, время полужизни ингибирующего эффекта в отношении ГМГ-КоА-редуктазы — 20–30 часов.

*Лица пожилого возраста.* Несмотря на более высокие плазменные концентрации препарата у данной группы, гиполипидемический эффект сопоставим с таковым у молодых взрослых людей.

*Дети.* Кажущийся общий клиренс у детей сходен с таковым у взрослых при аллометрическом пересчете по массе тела. При применении аторвастатина и о-гидроксиаторвастатина наблюдалось стойкое снижение холестерина ЛПНП и общего холестерина.

*Пациенты с почечной недостаточностью.* Заболевания почек не влияли на плазменные концентрации или гиполипидемический эффект.

*Пациенты с печеночной недостаточностью.* У пациентов с хроническим заболеванием печени вследствие алкоголизма (класс В по классификации Чайлд-Пью) плазменные концентрации аторвастатина и его активных метаболитов существенно повышены.

*Пациенты с полиморфизмом SLCO1B1.* У данной группы возможно увеличение экспозиции аторвастатина (с увеличением AUC в 2,4 раза), что сопряжено с повышенным риском рабдомиолиза.

## **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ**

### Гиперхолестеринемия

Тулип применяется для снижения повышенных уровней общего холестерина, холестерина ЛПНП, аполипопротеина В и триглицеридов у взрослых, подростков и детей 10 лет и старше с первичной гиперхолестеринемией (включая гетерозиготную семейную гиперхолестеринемию) или комбинированной гиперлипидемией (типа IIa и IIb по классификации Фредриксона) в дополнение к диете в случае неудовлетворительного ответа на диетотерапию и другое немедикаментозное лечение.

Тулип также применяется для снижения общего холестерина и холестерина ЛПНП у пациентов с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией в дополнение к другим средствам, снижающим содержание липидов (напр., ЛПНП-аферез), или в случае, когда использование других средств невозможно.

### Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний

Тулип применяется для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с высоким риском наступления первого сердечно-сосудистого события в качестве дополнения для коррекции других факторов риска.

## **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ**

- Повышенная чувствительность к действующему или вспомогательным веществам препарата;
- заболевание печени в активной фазе или стойкое необъяснимое повышение сывороточных трансаминаз, в три раза превышающее верхнюю границу нормы;
- беременность и кормление грудью. Также препарат противопоказан женщинам детородного возраста, не пользующимся средствами контрацепции.

## **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ И МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ**

### Влияние на печень

Проверка функции печени необходима до начала лечения и регулярно во время него, а также при появлении любых клинических признаков поражения печени. Пациенты, у которых отмечается повышение уровня трансаминаз, должны находиться под наблюдением до нормализации уровня ферментов. При устойчивом трехкратном и более превышении значений трансаминаз верхней границы нормы (ВГН) рекомендуется снизить дозу Тулипа или отменить препарат. Пациентам, злоупотребляющим алкоголем и (или) с заболеваниями печени в анамнезе, Тулип назначают с осторожностью.

### Профилактика инсульта интенсивным снижением уровней холестерина

По данным вторичного анализа подтипов инсульта у пациентов без ишемической болезни сердца, недавно перенесших инсульт или преходящее нарушение мозгового кровообращения, более высокая частота геморрагического инсульта отмечалась при начальной дозе аторвастатина 80 мг по сравнению с плацебо. Риск его возникновения был особенно высок у пациентов, перенесших до включения в исследование геморрагический инсульт или лакунарный инфаркт. До начала лечения требуется тщательно взвесить потенциальный риск развития геморрагического инсульта у данного контингента пациентов, поскольку соотношение риска и пользы при применении Тулипа в дозе 80 мг у них точно не установлено.

### Влияние на скелетную мускулатуру

Как и другие ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, Тулип в редких случаях может поражать скелетные мышцы, вызывая миалгию, миозит и миопатию, которые при прогрессировании до рабдомиолиза становятся жизнеугрожающим состоянием с выраженным (более чем в 10 раз относительно ВГН) повышением уровня креатинфосфокиназы (КФК), миоглобинемией и миоглобинурией, что чревато развитием почечной недостаточности.

### Перед началом лечения

При назначении Тулипа пациентам с предрасположенностью к рабдомиолизу следует соблюдать осторожность. Следует определить уровень КФК до начала лечения в следующих случаях:

- почечная недостаточность;
- гипотиреоз;
- наследственные заболевания мышц у пациента или его родственников;
- предшествующее токсическое поражение мышц в связи с применением статина или фибрата;
- предшествующее заболевание печени и (или) злоупотребление алкоголем;
- у пациентов старше 70 лет необходимость определения уровня КФК определяется наличием других факторов предрасположенности к рабдомиолизу;
- при ожидаемом повышении уровней препарата в плазме, в частности вследствие взаимодействия с другими лекарственными средствами, а также в особых группах пациентов, в том числе в генетически предрасположенных.

В таких случаях необходимо сопоставить потенциальную пользу лечения и степень риска и осуществлять клиническое наблюдение за пациентами. Не следует начинать лечение, если исходные уровни КФК существенно повышены (> 5 раз по сравнению с ВГН).

### Определение уровня КФК

Не следует измерять уровень КФК после тяжелой физической нагрузки или при наличии любых факторов, приводящих к повышению уровня фермента, так как это осложнит интерпретацию результатов анализа. Если исходный уровень КФК существенно повышен (> 5 раз относительно ВГН), для подтверждения результатов анализ повторяют через 5–7 дней.

### Во время лечения

Пациенты должны немедленно сообщать врачу о боли, судорогах или слабости в мышцах, особенно если это сопровождается недомоганием или повышением температуры.

Если перечисленные выше симптомы появились во время лечения Тулипом, необходимо определить уровень КФК. При его существенном повышении (> 5 раз относительно ВГН) лечение следует прекратить.

При выраженных мышечных симптомах, вызывающих ежедневный дискомфорт, следует рассмотреть отмену препарата, даже если уровень КФК  $\leq$  5 ВГН.

После исчезновения симптомов и нормализации уровня КФК можно возобновить лечение самыми низкими дозами Тулипа или других статинов под тщательным наблюдением врача.

При клинически значимом повышении уровня КФК (> 10 раз относительно ВГН), а также при подозрении на рабдомиолиз или его подтверждении лечение Тулипом прекращают.

Получены очень редкие сообщения об иммуноопосредованной некротизирующей миопатии (ИОНМ), возникавшей во время или после терапии статинами, включая аторвастатин. ИОНМ клинически характеризуется проксимальной мышечной слабостью и повышенными уровнями креатинфосфокиназы в сыворотке крови, которые сохраняются даже при отмене статинов.

### Интерстициальное поражение легких

При подозрении на развитие интерстициального поражения легких (одышка, непродуктивный кашель, слабость, потеря в весе, лихорадка) лечение статинами прекращают.

### Дети

Влияние на развитие детей не изучалось (см. «Побочное действие»).

### Сахарный диабет

Статины, как класс, способны повышать глюкозу крови, и у некоторых пациентов с высоким риском развития диабета могут вызвать гипергликемию, требующую проведения стандартных мероприятий по лечению диабета. В то же время снижение статинами риска сердечно-сосудистых осложнений превалирует над риском диабета, поэтому прекращение терапии статинами не требуется. Пациенты с риском развития диабета (глюкоза натощак 5,6–6,9 ммоль/л, индекс массы тела > 30 кг/м<sup>2</sup>, повышенные показатели триглицеридов, артериальная гипертензия) нуждаются в клиническом наблюдении и проведении биохимических анализов.

Тулип содержит лактозу. Препарат не следует применять пациентам с такими редкими видами наследственной патологии, как непереносимость галактозы, дефицит лактазы или синдром нарушения всасывания глюкозы-галактозы.

## **БЕРЕМЕННОСТЬ И КОРМЛЕНИЕ ГРУДЬЮ**

Во время лечения женщины детородного возраста должны пользоваться надежными противозачаточными средствами.

Применение Тулипа во время беременности противопоказано. Получены единичные сообщения о развитии врожденных аномалий плода вследствие воздействия ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы в период внутриутробного развития.

Беременным, планирующим беременность или предполагающим наличие беременности женщинам нельзя принимать Тулип.

О выделении в грудное молоко неизвестно. Применение Тулипа в период грудного вскармливания противопоказано.

## **ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ К УПРАВЛЕНИЮ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ И РАБОТЕ С МЕХАНИЗМАМИ**

Сколь-нибудь значимого влияния не оказывает.

### **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ**

Для приема внутрь. Принимать один раз в сутки в любое время дня независимо от приема пищи.

До начала и на протяжении всего периода лечения следует придерживаться стандартной гипохолестериновой диеты. Доза подбирается индивидуально в соответствии с исходными уровнями холестерина ЛПНП, целями лечения и реакцией на применение препарата. Обычная начальная доза составляет 10 мг один раз в сутки. Дозу необходимо корректировать с интервалом в четыре недели или более. Максимальная суточная доза — 80 мг один раз в сутки.

#### Первичная гиперхолестеринемия и комбинированная (смешанная) гиперлипидемия

У большинства пациентов эффект наступает при применении дозы 10 мг один раз в сутки. Терапевтическая эффективность проявляется в течение двух недель и обычно достигает максимума через четыре недели. При длительном лечении эффект сохраняется.

#### Гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия

Начальная доза — 10 мг в сутки. Дозу подбирают индивидуально и при необходимости корректируют каждые четыре недели вплоть до достижения суточной дозы 40 мг, после чего дозу можно повысить до максимальной (80 мг в сутки), либо комбинировать 40 мг аторвастатина (один раз в сутки) с секвестрантом желчных кислот.

#### Гомозиготная семейная гиперхолестеринемия

Суточная доза для пациентов с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией варьирует в пределах 10–80 мг. Тулип применяется в комбинации с другими гиполипидемическими средствами (напр., ЛПНП-аферез) или при невозможности использования других средств.

#### Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний

Доза составляет 10 мг в сутки. Для достижения целевых уровней холестерина ЛПНП, соответствующих современным рекомендациям, могут потребоваться более высокие дозы.

#### Почечная недостаточность

Коррекция дозы не требуется.

#### Печеночная недостаточность

Применять с осторожностью. Не применять при заболевании печени в активной фазе.

#### Лица пожилого возраста

При приеме в рекомендованных дозах безопасность и эффективность у пациентов старше 70 лет не отличаются от таковых у общей популяции.

#### Дети

##### *Гиперхолестеринемия*

Препарат назначается только врачом с опытом лечения гиперлипидемии у детей и под его регулярным наблюдением.

Дети 10 лет и старше: начальная суточная доза 10 мг с постепенным повышением до 20 мг в сутки в зависимости от индивидуальной ответной реакции и переносимости. Информация о безопасности препарата у детей, получавших дозы более 20 мг, что соответствует примерно 0,5 мг/кг, ограничена.

Препарат не показан для детей младше 10 лет.

При пропуске приема не удваивать дозу препарата, а просто принять следующую в обычное для приема время.

## **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ**

Нежелательные реакции классифицированы по частоте возникновения и перечислены в порядке ее убывания: частые ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), нечастые ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), редкие ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ), очень редкие ( $\leq 1/10000$ ), частота неизвестна (на основании имеющихся данных частоту установить невозможно).

### Инфекционные и паразитарные заболевания

Частые: назофарингит.

### Нарушения со стороны кровеносной и лимфатической системы

Редкие: тромбоцитопения.

### Нарушения со стороны иммунной системы

Частые: аллергические реакции; очень редкие: анафилаксия.

### Нарушения со стороны обмена веществ и питания

Частые: гипергликемия; нечастые: гипогликемия, увеличение массы тела, анорексия.

### Нарушения психики

Нечастые: ночные кошмары, бессонница.

### Нарушения со стороны нервной системы

Частые: головная боль; нечастые: головокружение, парестезия, гипестезия, извращение вкуса, амнезия; редкие: периферическая нейропатия.

### Нарушения со стороны органа зрения

Нечастые: ухудшение остроты зрения; редкие: расстройство зрения.

### Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения

Нечастые: шум в ушах; очень редкие: потеря слуха.

### Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Частые: боль в глотке и гортани, носовое кровотечение.

### Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Частые: запор, метеоризм, диспепсия, тошнота, диарея; нечастые: рвота, боль в верхних и нижних отделах живота, отрыжка, панкреатит.

### Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Нечастые: гепатит; редкие: холестаза; очень редкие: печеночная недостаточность.

### Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Нечастые: крапивница, кожная сыпь, зуд, алопеция; редкие: ангионевротический отек, буллезный дерматит, включая многоформную эритему, синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз.

### Нарушения со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани

Частые: миалгия, артралгия, боль в конечностях, мышечные спазмы, отек суставов, боль в спине; нечастые: боль в шее, мышечная слабость; редкие: миопатия, миозит, рабдомиолиз, патология сухожилий, иногда осложняющаяся их разрывом.

Частота неизвестна: иммуноопосредованная некротизирующая миопатия.

### Нарушения со стороны репродуктивных органов и молочной железы

Очень редкие: гинекомастия.

### Общие расстройства и нарушения в месте введения

Нечастые: недомогание, астения, боль в груди, периферический отек, усталость, лихорадка.

### Лабораторные и инструментальные данные

Частые: нарушения показателей функциональных проб печени, повышение плазменного уровня креатинфосфокиназы; нечастые: лейкоцитурия.

На фоне приема Тулипа (как и на фоне приема других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы) возможно повышение уровня сывороточных трансаминаз, которое обычно является незначительным, транзиторным и не требует отмены препарата. Оно было дозозависимым и обратимым во всех случаях.

### *Побочные эффекты у детей*

#### Нарушения со стороны нервной системы

Частые: головная боль.

#### Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Частые: боль в животе.

#### Лабораторные и инструментальные данные

Частые: повышение уровня аланинаминотрансферазы и креатинфосфокиназы в крови.

На основании имеющихся данных можно предположить, что частота, тип и тяжесть побочных реакций у детей такие же, как и у взрослых.

В настоящее время опыт, свидетельствующий о безопасности длительного применения препарата в педиатрии, ограничен.

При применении некоторых статинов были отмечены следующие побочные реакции: нарушение половой функции, депрессия, крайне редкие случаи интерстициального поражения легких, особенно при длительном лечении, сахарный диабет.

Если какие-то побочные эффекты становятся тяжелыми или появляются побочные эффекты, не перечисленные в этом листке-вкладыше, сообщите об этом врачу или фармацевту.

### **ПЕРЕДОЗИРОВКА**

Лечение передозировки симптоматическое. Необходимо контролировать уровни печеночных ферментов и КФК. Гемодиализ неэффективен.

### **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ И ДРУГИЕ ВИДЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ**

Аторвастатин метаболизируется цитохромом P4503A4 и является субстратом транспортных протеинов, в частности печеночного транспортера органических анионов OATP1B1. Одновременное назначение ингибиторов цитохрома P4503A4 и ингибиторов транспортных белков сопряжено с увеличением плазменной концентрации аторвастатина и ростом риска миопатии/рабдомиолиза с вторичным развитием почечной недостаточности на фоне миоглобинурии. Аналогичный риск возникает при одновременном назначении аторвастатина и других препаратов, способных индуцировать миопатию, в частности, фибратов, боцепревира, гемфиброзила, эзетимиба, ниацина, телапревира, или комбинации типранавира/ритонавира.

**Ингибиторы цитохрома P4503A4.** Из-за значительного увеличения плазменной концентрации аторвастатина следует избегать сочетанного приема с **сильными ингибиторами цитохрома P4503A4** (напр., циклоспорином, телитромицином, кларитромицином, делавирдином, стирипентолом, кетоконазолом, вориконазолом, итраконазолом, позаконазолом и ингибиторами ВИЧ-протеазы, включая ритонавир, лопинавир, атазанавир, индинавир, дарунавир и др.). Следствием увеличения плазменной концентрации аторвастатина является риск развития побочных реакций (диффузная миалгия, повышение уровня КФК, рабдомиолиз, ОПН). Если совместное применение вышеупомянутых лекарственных препаратов с аторвастатином неизбежно, следует рассмотреть снижение начальной и максимальной дозы аторвастатина и проводить соответствующее наблюдение за пациентами. При необходимости одновременного назначения аторвастатина с типранавиром/ритонавиром или телапревиrom суточная доза аторвастатина не должна превышать 10 мг. При использовании с кларитромицином или боцепревиrom доза аторвастатина не должна превышать 20 мг, а при использовании с итраконазолом — 40 мг. **Умеренные ингибиторы цитохрома P4503A4**, такие как эритромицин, дилтиазем, верапамил, амиодарон и флуконазол, также могут повышать плазменную концентрацию аторвастатина, поэтому рекомендуется снижение максимальной дозы Тулипа и

клиническое наблюдение. При комбинации эритромицина со статинами возрастает риск развития миопатии. Особое внимание врача требуется на начальном этапе лечения ингибиторами цитохрома P4503A4 и при коррекции их дозы.

**Ингибиторы транспортных белков (напр., циклоспорин)** могут повышать системную экспозицию аторвастатина. Если совместное применение неизбежно, рекомендуется снижение дозы и тщательная оценка клинической эффективности. При использовании с циклоспорином суточная доза аторвастатина не должна превышать 10 мг.

**Применение индукторов цитохрома P4503A4** (напр., эфавиренца, рифампицина, зверобоя) может привести к вариабельному снижению концентраций аторвастатина в плазме. Следует тщательно оценивать клиническую эффективность. Если совместное применение неизбежно, аторвастатин и рифампицин рекомендуется принимать одновременно, без отсрочки.

*Другие сопутствующие препараты*

**Гемфиброзил/фибраты, эзетимиб.** Поражение мышц, включая рабдомиолиз, иногда возникает при монотерапии фибратами или эзетимибом, а при сочетанном применении с аторвастатином риск возрастает. При необходимости сочетанного лечения применяют минимальную терапевтическую дозу аторвастатина, лечение проводят под наблюдением врача.

**Колестипол.** Одновременный прием с колестиполом снижает концентрацию аторвастатина примерно на 25%, однако антигиперлипидемическая эффективность комбинации превышает таковую каждого из препаратов в отдельности.

**Фузидовая кислота.** При одновременном применении аторвастатина и фузидовой кислоты сообщалось о нарушениях со стороны мышечной системы, вплоть до рабдомиолиза. Необходимо тщательное медицинское наблюдение; целесообразна временная отмена Тулипа.

**Колхицин.** Имеются сообщения о развитии миопатии при одновременном применении аторвастатина с колхицином, в связи с чем при назначении Тулипа в сочетании с колхицином необходимо соблюдать осторожность.

**Дигоксин.** Многократный одновременный прием 10 мг аторвастатина и дигоксина сопровождался незначительным увеличением равновесной концентрации дигоксина. На время приема дигоксина пациент должен находиться под наблюдением врача.

**Пероральные контрацептивы.** При одновременном применении аторвастатина и пероральных контрацептивов повышались уровни норэтиндрона и этинилэстрадиола в плазме. Это следует учитывать при подборе дозы противозачаточных средств.

**Варфарин.** На 4-е сутки лечения аторвастатином (80 мг/сут) на фоне длительной предшествующей терапии варфарином наблюдали незначительное снижение протромбинового времени, которое нормализовалось к 15-м суткам лечения аторвастатином. При приеме кумариновых антикоагулянтов показано определение протромбинового времени перед началом лечения Тулипом и регулярно на его ранних этапах, а также при изменении дозы или отмене препарата.

**Грейпфрутовый сок** содержит один или более компонентов, ингибирующих цитохром P4503A4. Одновременное употребление большого количества грейпфрутового сока во время лечения Тулипом не рекомендуется.

**Дети.** Вышеупомянутые взаимодействия у взрослых и меры предосторожности (см. «Особые указания и меры предосторожности») следует учитывать при применении у детей.

## **ФОРМА ВЫПУСКА**

Блистер из алюминия.

Размеры упаковок: по 30, 60 и 90 таблеток.

В продаже может не быть упаковок всех размеров.

**УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ**

Хранить в недоступном для детей месте!

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25°C.

**СРОК ГОДНОСТИ**

3 года. Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

**УСЛОВИЯ ОТПУСКА**

Отпускается только по рецепту врача.

**ВЛАДЕЛЕЦ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ И ПРОИЗВОДИТЕЛЬ**

Лек д.д., Веровшкова 57, Любляна, Словения.

**ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА**

Ноябрь 2014 г.