МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП - 003089 - 140715
СОГЛАСОВАНО

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Эпитропил

наименование лекарственного препарата

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Эпитропил

Международное непатентованное название: Леветирацетам

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав

1 таблетка содержит:

действующее вещество: леветирацетам 250 мг/500 мг/1000 мг;

вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая 21,6 мг/43,2 мг/86,4 мг, кросповидон 47 мг/94 мг/188 мг, макрогол 6000 (полиэтиленгликоль 6000) 18 мг/36 мг/ 72 мг, кремния диоксид коллоидный (аэросил) 1,8 мг/3,6 мг/7,2 мг, натрия кроскармеллоза 18 мг/36 мг/72 мг, магния стеарат 3,6 мг/7,2 мг/14,4 мг.

вспомогательные вещества для оболочки:

- *для дозировки 250 мг:* Опадрай II 85F30695 голубой [спирт поливиниловый 4,4 мг, макрогол 2,22 мг, тальк 1,63 мг, титана диоксид 2,6 мг, алюминиевый лак на основе красителя индигокармина 0,136 мг, краситель железа оксид желтый 0,014 мг];
- *для дозировки 500 мг:* Опадрай II 85F32577 желтый [спирт поливиниловый 8,8 мг, макрогол 4,44 мг, тальк 3,26 мг, титана диоксид 5,01 мг, алюминиевый лак на основе красителя хинолинового желтого 0,487 мг, алюминиевый лак на основе красителя индигокармина 0,003 мг];
- *для дозировки 1000 мг:* Опадрай II 85F48105 белый [спирт поливиниловый 20,63 мг, макрогол 10,39 мг, тальк 7,66 мг, титана диоксид 5,32 мг].

Описание

Дозировка 250 мг: таблетки, покрытые пленочной оболочкой светло-голубого цвета, двояковыпуклые, продолговатой формы со скругленными концами, с риской.

Дозировка 500 мг: таблетки, покрытые пленочной оболочкой светло-желтого цвета, двояковыпуклые, продолговатой формы со скругленными концами, с риской.

Дозировка 1000 мг: таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета, двояковыпуклые, овальной формы, без риски.

На поперечном разрезе ядро белого или почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: Противоэпилептическое средство

Код АТХ: N03AX14

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Леветирацетам является производным пирролидона (S-энантиомер α-этил-2-оксо-1-пирролидин-ацетамида), по химической структуре отличается от известных противоэпилептических лекарственных средств.

Механизм действия леветирацетама до конца не изучен, но очевидно, что он отличается от механизма действия известных противоэпилептических препаратов.

Эксперименты in vitro и in vivo показали, что леветирацетам не влияет на основные характеристики клеток и нормальную нейротрансмиссию трансмиссию. Исследования in vitro показали, что леветирацетам влияет на внутринейрональную концентрацию ионов Ca^{2+}, частично тормозя ток Ca^{2+} через каналы N-типа и снижая высвобождение кальция из внутринейрональных депо. Кроме того, леветирацетам частично восстанавливает токи через гаммааминомасляной кислоты (ГАМК)- и глицин-зависимые каналы, сниженные цинком и β-карболинами.

Один из предполагаемых механизмов действия основан на доказанном связывании с гликопротеином синаптических везикул SV2A, содержащемся в сером веществе головного и спинного мозга. Считается, что таким образом реализуется противосудорожный эффект, который выражен в противодействии гиперсинхронизации нейронной активности. Также леветирацетам воздействует на рецепторы ГАМК и глициновые рецепторы, модулируя данные рецепторы через различные эндогенные агенты. Не изменяет нормальную нейротрансмиссию, однако подавляет эпилептиформные нейрональные вспышки, индуцированные ГАМК-агонистом бикукулином, и возбуждение глутаматных рецепторов. Активность леветирацетама подтверждена в отношении как фокальных, так и генерализованных эпилептических припадков (эпилептиформные проявления/фотопароксизмальная реакция).

Фармакокинетика

Не наблюдалось зависимости фармакокинетики от пола, расы и времени суток.

Всасывание

Леветирацетам – хорошо растворимое вещество с высокой проникающей способностью. После приема внутрь леветирацетам хорошо абсорбируется из желудочно-кишечного тракта. Всасывание происходит полностью и носит линейный характер, благодаря чему концентрация в плазме крови может быть предсказана, исходя из принятой дозы леветирацетама, выраженной в мг/кг массы тела. Степень всасывания леветирацетама не зависит от дозы и времени приема пищи. Биодоступность составляет примерно 100%. Максимальная концентрация (C_{max}) в плазме крови достигается через 1,3 часа после перорального приема леветирацетама в дозе 1000 мг и при однократном приеме составляет 31 мкг/мл, после повторного приема (2 раза в сутки) - 43 мкг/мл. Равновесное состояние достигается через 2 суток при двукратном приеме леветирацетама.

Распределение

Связывание леветирацетама и его основного метаболита с белками плазмы крови составляет менее 10%. Объем распределения (V_d) составляет примерно 0,5-0,7 л/кг.

Данные о распределении препарата по тканям отсутствуют.

Метаболизм

Основным метаболическим путем (24% от дозы) является ферментный гидролиз ацетамидной группы. Образование первичного фармакологически неактивного метаболита (ucb L057) происходит без участия цитохрома P450 печени. Леветирацетам не влияет на ферментативную активность гепатоцитов.

Также обнаружены 2 второстепенных метаболита. Первый образуется за счет гидроксилирования пирролидонового кольца (1,6% дозы), второй – путем раскрытия пирролидонового кольца (0,9%). Прочие неидентифицированные метаболиты составляют лишь 0,6% дозы.

Оптическая изомеризация леветирацетама и его основного метаболита в условиях in vivo не выявлена.

В условиях in vitro леветирацетам и его основной метаболит не ингибировали основные изоформы цитохрома P_{450} (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 и 1A2), также активность глюкуронилтрансферазы (UGT1A1 и UGT1A6) и эпоксидгидроксилазы. Леветирацетам не влиял также на глюкуронирование вальпроевой кислоты in vitro.

Выведение

Период полувыведения ($T_{1/2}$) леветирацетама из плазмы крови взрослого человека составляет 7±1 часов и не зависит от способа введения и режима дозирования. Средняя величина общего клиренса составляет 0,96 мл/мин/кг. 95% препарата выводится почками.

Почечный клиренс леветирацетама и его метаболита составляет 0,6 и 4,2 мл/мин/кг, соответственно.

У пациентов пожилого возраста $T_{1/2}$ увеличивается на 40% и составляет 10–11 часов, что связано со снижением функции почек у этой категории пациентов.

У пациентов с нарушением функции почек клиренс леветирацетама и его первичного метаболита коррелирует с клиренсом креатинина. Поэтому пациентом с почечной недостаточностью рекомендуется подбор дозы в зависимости от клиренса креатинина. В терминальной стадии почечной недостаточности у взрослых пациентов $T_{1/2}$ леветирацетама составляет 25 часов в период между сеансами диализа и 3,1 часа во время диализа. В течение 4-часового сеанса диализа удаляется до 51% леветирацетама.

У пациентов с нарушением функции печени легкой и средней степеней тяжести значимых изменений клиренса леветирацетама не происходит. У большинства пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени при сопутствующей почечной недостаточности клиренс леветирацетама снижается более чем на 50%.

У детей (4-12 лет) $T_{1/2}$ после однократного перорального приема леветирацетама в дозе 20 мг/кг массы тела составляет 6 часов. Общий клиренс леветирацетама у детей 4-12 лет примерно на 30% выше, чем у взрослых и находится в прямой зависимости от массы тела. После повторного перорального введения в дозе 20-60 мг/кг массы тела детям 4-12 лет максимальная плазменная концентрация достигается через 0,5-1,0 час и увеличивается линейно и пропорционально дозе.

Показания к применению

В качестве монотерапии при лечении:

- парциальных припадков с вторичной генерализацией или без таковой у взрослых и подростков с 16 лет с впервые диагностированной эпилепсией.

В составе дополнительной терапии при лечении:

- парциальных припадков с вторичной генерализацией или без таковой у взрослых и детей с 6 лет с эпилепсией;
- миоклонических судорог у взрослых и у подростков старше 12 лет с ювенильной миоклонической эпилепсией;
- первично-генерализованных судорожных тонико-клонических припадков у взрослых и подростков старше 12 лет с идиопатической генерализованной эпилепсией.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к леветирацетаму или другим производным пирролидона, а также к любым другим компонентам препарата.

Детский возраст до 6 лет.

Дети с массой тела менее 25 кг (невозможность точного дозирования).

С осторожностью

Пациенты пожилого возраста (старше 65 лет).

Заболевания печени в стадии декомпенсации.

Почечная недостаточность.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Исследования на животных выявили репродуктивную токсичность препарата. В постмаркетинговых данных, полученных из нескольких проспективных регистров беременностей, зафиксировано более 1000 случаев назначения монотерапии леветирацетамом в первом триместре беременности. В целом эти данные не свидетельствуют о существенном повышении риска серьезных врожденных пороков развития, хотя тератогенный риск не может быть полностью исключен. Терапия несколькими противоэпилептическими средствами связана с более высоким риском возникновения врожденных пороков развития, чем монотерапия, вследствие чего монотерапия у беременных женщин является более целесообразной.

Адекватных и строго контролируемых клинических исследований по безопасности применения леветирацетама у беременных женщин не проводилось, поэтому препарат не следует назначать во время беременности и у женщин с сохраненной детородной функцией, за исключением случаев клинической необходимости.

Физиологические изменения в организме женщины во время беременности могут влиять на концентрацию в плазме леветирацетама, как и других противоэпилептических лекарственных препаратов. Во время беременности отмечено снижение концентрации леветирацетама в плазме крови. Это снижение более выражено в третьем триместре (до 60% от базовой концентрации в течение третьего триместра).

Лечение леветирацетамом беременных следует проводить под особым контролем. Перерывы в проведении противоэпилептической терапии могут привести к ухудшению течения заболевания, что может нанести вред здоровью, как матери, так и плода.

Грудное вскармливание

Леветирацетам выделяется с грудным молоком, поэтому грудное вскармливание при лечении препаратом не рекомендуется. Однако, если лечение леветирацетамом необходимо в период кормления грудью, соотношение риск/польза лечения должно быть тщательно взвешено относительно важности кормления.

Фертильность

В исследованиях на животных не обнаружено влияния на фертильность. Клинические данные влияния на фертильность отсутствуют, потенциальный риск для человека неизвестен.

Способ применения и дозы

Внутрь, независимо от приема пищи, запивая достаточным количеством жидкости.

Суточную дозу препарата делят на два приема в одинаковой дозе.

Монотерапия

Взрослым и подросткам с 16 лет лечение следует начинать с суточной дозы 500 мг, разделенной на 2 приема (по 250 мг 2 раза в сутки). Через 2 недели доза может быть увеличена до начальной терапевтической - 1000 мг (по 500 мг 2 раза в сутки). Максимальная суточная доза составляет 3000 мг (по 1500 мг 2 раза в сутки).

В составе дополнительной терапии

Взрослым и подросткам (от 12 до 17 лет) с массой тела более 50 кг лечение следует начинать с суточной дозы 1000 мг, разделенной на два приема (по 500 мг, разделенной на два приема (по 500 мг 2 раза в сутки). В зависимости от клинической реакции и переносимости препарата суточная доза может быть увеличена до максимальной – 3000 мг (по 1500 мг 2 раза в сутки). Изменение дозы на 500 мг 2 раза в сутки может осуществляться каждые 2-4 недели.

Детям с 6 лет и подросткам (от 12 до 17 лет) с массой тела менее 50 кг лечение следует начинать с суточной дозы 20 мг/кг, разделенной на 2 приема (по 10 мг/кг массы тела 2 раза в сутки). Изменение дозы на 20 мг/кг массы тела (по 10 мг/кг массы тела 2 раза в сутки) может осуществляться каждые 2 недели до достижения рекомендуемой суточной дозы – 60 мг/кг массы тела (по 30 мг/кг массы тела 2 раза в сутки). При непереносимости рекомендуемой суточной дозы возможно ее снижение. Следует применять минимальную эффективную дозу. Врач должен назначить препарат в наиболее подходящей дозировке в зависимости от возраста, массы тела пациента и необходимой терапевтической дозы.

Детям с массой тела более 50 кг дозирование осуществляют по схеме, приведенной для взрослых.

Поскольку леветирацетам выводится из организма почками, при назначении препарата *пациентам с почечной недостаточностью и пациентам пожилого возраста* дозу следует корректировать в зависимости от величины клиренса креатинина (КК).

Клиренс креатинина для мужчин можно рассчитать, исходя из концентрации сывороточного креатинина, по следующей формуле:

$$КК\ (мл/мин) = \frac{[140 - возраст\ (годы)] \times масса\ тела\ (кг)}{72 \times КК_{сыворот}(мг/дл)}$$

Клиренс креатинина для женщин можно рассчитать, умножив полученное значение на коэффициент 0,85.

Затем КК корректируется с учетом площади поверхности тела (ППТ) по следующей формуле:

$$КК\ (мл/мин/1{,}73\ м^2) = \frac{КК\ (мл/мин)}{ППТ\ объекта\ (м^2)} \times 1{,}73$$

Почечная недостаточность	**КК (мл/мин)**	**Режим дозирования**
Норма	>80	от 500 до 1500 мг 2 раза в сутки
Легкая	50–79	от 500 до 1000 мг 2 раза в сутки
Умеренная	30–49	от 250 до 750 мг 2 раза в сутки
Тяжелая	<30	от 250 до 500 мг 2 раза в сутки
Терминальная стадия (пациенты, находящиеся на диализе)*	—	от 500 до 1000 мг 1 раз в сутки**

* В первый день лечения рекомендуется прием насыщающей дозы 750 мг.

** После диализа рекомендуется прием дополнительной дозы 250-500 мг.

Детям с почечной недостаточностью коррекцию дозы леветирацетама следует производить с учетом степени почечной недостаточности.

Клиренс креатинина (мл/мин/1,73м^2) может быть оценен на основании определения сывороточного креатинина (мг/дл) для подростков и детей, используя следующую формулу (формула Шварца):

$$КК\ (мл/мин/1{,}73м^2) = \frac{Рост\ (см) \times ks}{КК_{сыворот}\ (мг/дл)}$$

ks = 0,55 для детей младше 13 лет и подростков женского пола;

ks = 0,7 для подростков мужского пола.

Дозирование для детей и подростков весом менее 50 кг с нарушением функции почек:

Почечная недостаточность	КК (мл/мин/1,73 м^2)	Режим дозирования
Норма	>80	10-30 мг/кг 2 раза в сутки
Легкая	50–79	10-20 мг/кг 2 раза в сутки
Умеренная	30–49	5-15 мг/кг 2 раза в сутки
Тяжелая	<30	5-10 мг/кг 2 раза в сутки
Терминальная стадия (пациенты, находящиеся на диализе)	—	10-20 мг/кг 1 раз в сутки (1),(2)

(1) 15 мг/кг рекомендованная нагрузочная доза в первый день лечения

(2) рекомендованная поддерживающая доза после диализа 5-10 мг/кг

Пациентам с нарушением функции печени легкой и средней степеней тяжести коррекция режима дозирования не требуется. *У пациентов с декомпенсированным нарушением функции печени и почечной недостаточностью* степень снижения клиренса креатинина может не в полной мере отражать степень тяжести почечной недостаточности. В таких случаях при клиренсе креатинина < 60 мл/мин/1,73 м^2 рекомендуется сокращение суточной дозы на 50%.

Побочное действие

Представленный ниже профиль нежелательных явлений основан на анализе результатов плацебо-контролируемых исследований, а также опыте постмаркетингового применения леветирацетама. Самые частые нежелательные реакции были назофарингит, сонливость, головная боль, утомляемость и головокружение. Профиль безопасности леветирацетама в целом сходен для различных возрастных групп взрослых и детей.

Частота развития нежелательных реакций представлена следующим образом: очень часто (≥1/10 случаев), часто (≥1/100 и <1/10 случаев), нечасто (≥1/1000 и <1/100 случаев), редко (≥1/10000 и <1/1000 случаев) и очень редко (<1/10000 случаев).

Инфекционные и паразитарные заболевания: очень часто – назофарингит; редко – инфекции.

Со стороны крови и лимфатической системы: нечасто – тромбоцитопения, лейкопения; редко – панцитопения, агранулоцитоз, нейтропения.

Со стороны иммунной системы: редко – лекарственная реакция с эозинофилией и системными проявлениями (DRESS-синдром).

Со стороны обмена веществ: часто – анорексия; нечасто – увеличение массы тела, снижение массы тела; редко – гипонатриемия.

Нарушения психики: часто – депрессия, враждебность/агрессивность, тревога, бессонница, нервозность, раздражительность; нечасто – попытки суицида, суицидальные намерения, психотические расстройства, поведенческие расстройства, галлюцинации, гневливость, спутанность сознания, эмоциональная лабильность, переменчивость настроения, возбуждение, панические атаки; редко – суицид, расстройство личности, нарушение мышления.

Со стороны нервной системы: очень часто – сонливость, головная боль; часто – судороги, нарушение равновесия, головокружение, летаргия, тремор, нечасто – амнезия, ухудшение памяти, нарушение координации/атаксия, парестезии, снижение концентрации внимания; редко – хореоатетоз, дискинезия, гиперкинезия.

Со стороны органа зрения: нечасто – диплопия, нечеткость зрения.

Со стороны органа слуха: часто – вертиго.

Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: часто – кашель.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: часто – боль в животе, диарея, диспепсия, рвота, тошнота, редко – панкреатит.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: нечасто – изменение функциональных проб печени; редко – печеночная недостаточность, гепатит.

Со стороны кожи и подкожных тканей: часто – сыпь; нечасто – алопеция, экзема, зуд; редко – токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, многоформная эритема.

Со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: нечасто – мышечная слабость, миалгия.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: часто – астения/усталость.

Травмы, интоксикации и осложнения манипуляций: нечасто – случайные повреждения.

Риск анорексии выше при одновременном применении леветирацетама и топирамата.

В ряде случаев наблюдалось восстановление волосяного покрова после отмены леветирацетама.

В некоторых случаях панцитопении регистрировалось угнетение костного мозга.

Профиль безопасности леветирацетама в целом не отличается в зависимости от возраста (у взрослых и детей), а также не зависит от одобренных показаний к применению (различных вариантов эпилепсии). За исключением поведенческих и психиатрических

нежелательных реакций, которые у детей возникают чаще, чем у взрослых, профиль безопасности у детей сопоставим с профилем безопасности леветирацетама у взрослых.

У детей и подростков в возрасте 4-16 лет чаще регистрировались следующие нежелательные реакции: рвота (очень часто, 11,2%), возбуждение (часто, 3,4%), переменчивость настроения (часто, 2,1%), эмоциональная лабильность (часто, 1,7%), агрессивность (часто, 8,2%), поведенческие расстройства (часто, 5,6%) и летаргия (часто 3,9%). У детей в возрасте от 1 месяца до 4 лет чаще регистрировали следующие нежелательные реакции: раздражительность (очень часто, 11,7%) и нарушение координации (часто, 3,3%)

Передозировка

Симптомы: сонливость, ажитация, тревожность, агрессивность, угнетение сознания, угнетение дыхания, кома.

Лечение: в остром периоде – искусственный вызов рвоты и промывание желудка с последующим назначением активированного угля. Специфического антидота для леветирацетама нет. При необходимости проводится симптоматическое лечение в условиях стационара с использованием гемодиализа (эффективность диализа для леветирацетама составляет 60%, для его первичного метаболита - 74%).

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Леветирацетам не влияет на концентрацию в плазме крови противоэпилептических препаратов (фенитоина, карбамазепина, вальпроевой кислоты, фенобарбитала, ламотриджина, габапентина, топирамата и примидона), и эти противоэпилептические препараты не влияют на концентрацию леветирацетама.

Аналогично взрослым, у детей в дозах до 60 мг/кг/сут леветирацетам не взаимодействует с другими лекарственными средствами.

Ретроспективная оценка фармакокинетических взаимодействий у детей и подростков с эпилепсией (4-17 лет) подтверждает, леветирацетам в качестве вспомогательной терапии не влияет на равновесные сывороточные концентрации одновременно применяемых карбамазепина и вальпроевой кислоты.

Клиренс леветирацетама был на 20% выше у детей, принимающих противоэпилептические средства – индукторы микросомальных ферментов печени по сравнению с детьми, не принимающими их. Коррекции дозы не требуется.

Пробенецид является блокатором канальцевой секреции в почках. Снижение почечной секреции первичного метаболита, но не леветирацетама наблюдалось при приеме пробенецида в дозе 500 мг 4 раза в день. Тем не менее, концентрация первичного метаболита остается низкой. Предполагается, что другие лекарственные средства,

экскретирующиеся посредством активной канальцевой секреции, могут снижать клиренс первичного метаболита. Эффект леветирацетама при одновременном приеме с пробенецидом не изучался, также он неизвестен при приеме с нестероидными противовоспалительными средствами, сульфаниламидами и метотрексатом.

Леветирацетам в суточной дозе 1000 мг не изменяет фармакокинетику пероральных противозачаточных средств (этинилэстрадиола, левоноргестрела); гормональный статус (содержание лютеинезирующего гормона и прогестерона) не изменяется.

Леветирацетам в суточной дозе 2000 мг не изменяет фармакокинетику дигоксина и варфарина; протромбиновое время не изменяется.

Дигоксин, пероральные противозачаточные средства и варфарин не влияют на фармакокинетику леветирацетама.

Нет данных о влиянии антацидов на абсорбцию леветирацетама.

Имеются отдельные сообщения о снижении эффективности леветирацетама при одновременном назначении со слабительным средством макрогол. Макрогол не следует применять за 1 час до и 1 час после приема леветирацетама.

Полнота всасывания леветирацетама при приеме внутрь не изменяется под воздействием пищи, при этом скорость всасывания несколько снижается.

Данных по взаимодействию леветирацетама с алкоголем нет.

Особые указания

Если требуется прекратить прием препарата, то отмену лечения рекомендуется осуществлять постепенно, уменьшая разовую дозу на 500 мг каждые 2-4 недели (у взрослых и подростков весом больше 50 кг). У детей снижение дозы не должно превышать 10 мг/кг массы тела 2 раза в сутки каждые 2 недели.

Сопутствующие противоэпилептические лекарственные препараты (в период перевода пациентов на терапию леветирацетамом) желательно отменять постепенно.

Имеющиеся сведения о применении леветирацетама у детей не свидетельствуют о каком-либо его отрицательном влиянии на развитие и половую зрелость. Однако отдаленные последствия влияния терапии леветирацетамом на способность детей к обучению, их интеллектуальное развитие, рост, функции эндокринных желез, половое развитие и фертильность остаются неизвестными.

Пациентам с заболеванием почек и декомпенсированными заболеваниями печени рекомендуется исследование функции почек перед началом лечения. При нарушении функции почек может потребоваться коррекция дозы.

Метаанализ рандомизированных плацебо-контролируемых исследований противосудорожных лекарственных средств показал небольшое превышение риска возникновения суицидальных мыслей и поведения. Механизм его реализации неизвестен.

В связи с имеющимися сообщениями о случаях суицида, суицидальных намерений и попыток суицида при лечении леветирацетамом следует предупреждать пациентов (а также лиц, ухаживающих за ними) о необходимости немедленно сообщать лечащему врачу о появлении любых симптомов депрессии или суицидальных намерений. Необходимо осуществлять наблюдение за пациентами с симптомами депрессии или суицидальных мыслей и поведения и назначать им соответствующую терапию.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

Влияние леветирацетама на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами специально не изучалось. Тем не менее, в силу различной индивидуальной чувствительности к препарату со стороны центральной нервной системы, в период лечения (у некоторых пациентов может наблюдаться сонливость) необходимо воздерживаться от управления транспортными средствами, механизмами и занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 250 мг, 500 мг и 1000 мг.

По 10, 15, 25, 30 таблеток в контурной ячейковой упаковке из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 1, 2, 3, 4, 5, 6 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

Условия хранения

При температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года. Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

По рецепту.

Производитель/Организация, принимающая претензии

ЗАО «Фармацевтическое предприятие «Оболенское», Россия

142279, Московская обл., Серпуховский район, п. Оболенск, корп. 7-8, корп. 39.

Тел./факс: (4967) 36-01-07.

www.obolensk.ru

Директор по регистрации **Г.У. Сетдекова**