МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Эпитропил®

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Эпитропил®

Международное непатентованное название: Леветирацетам

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

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

вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, кросповидон, макрогол 6000 (полиэтиленгликоль 6000), кремния диоксид коллоидный (аэросил), кроскармеллоза натрия, магния стеарат.

вспомогательные вещества для оболочки:

- для дозировки 250 мг: Опадрай II 85F30695 голубой [поливиниловый спирт, макрогол, тальк, титана диоксид, алюминиевый лак на основе красителя индигокармина, краситель железа оксид желтый];

- для дозировки 500 мг: Опадрай II 85F32577 желтый [поливиниловый спирт, макрогол, тальк, титана диоксид, алюминиевый лак на основе красителя хинолинового желтого, алюминиевый лак на основе красителя индигокармина];

- для дозировки 1000 мг: Опадрай II 85F48105 белый [поливиниловый спирт, макрогол, тальк, титана диоксид].

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.

128068

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. 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 Р450 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:

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

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):

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

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), гиперчувствительность (включая ангионевротический отек и анафилаксию).

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, нарушение походки, энцефалопатия.

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 почек и мочевыводящих путей: редко – острая почечная недостаточность.

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.

Распространенность рабдомиолиза и увеличения уровня креатинфосфокиназы в крови существенно выше у пациентов из Японии, по сравнению с представителями других национальностей.

Случаи энцефалопатии обычно возникали в начале лечения (от нескольких дней до нескольких месяцев) и были обратимыми после прекращения лечения.

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

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

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель/Организация, принимающая претензии

АО «ФП «Оболенское», Российская Федерация.

142279, Российская Федерация, Московская обл., Серпуховский м.р-н, г.п. Оболенск, рп. Оболенск, район рп Оболенск промышленная зона, стр. №78;

142279, Российская Федерация, Московская обл., Серпуховский м.р-н, г.п. Оболенск,

рп. Оболенск, район рп Оболенск промышленная зона, влд. №39, стр. 1

Тел./факс: (4967) 36-01-07.

www.obolensk.ru

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

МЗ РФ
ФГБУ ЭКСПЕРТНЫЙ ОТЧЕТ ДЕЙСТВИТЕЛЕН ДЛЯ ДАННОЙ ВЕРСИИ ДОКУМЕНТА ЦЭКМП
0 0 0 0 0 0 0 0 0 7

128068