ЛП-№(004775)-(РГ-RU) от 04.03.2024

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.02.2024 № 3933
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Леветирацетам солофарм, 250 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Леветирацетам солофарм, 500 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Леветирацетам солофарм, 1000 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: леветирацетам.

Леветирацетам солофарм, 250 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

1 таблетка препарата содержит: 250 мг леветирацетама.

Леветирацетам солофарм, 500 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

1 таблетка препарата содержит: 500 мг леветирацетама.

Леветирацетам солофарм, 1000 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

1 таблетка препарата содержит: 1000 мг леветирацетама.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Леветирацетам солофарм, 250 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Таблетки круглые двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета, с риской с одной стороны.

Линия разлома (риска) предназначена лишь для разламывания с целью облегчения проглатывания, а не для разделения на равные дозы.

Леветирацетам солофарм, 500 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Таблетки овальные двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета, с разделительной риской с одной стороны.

Таблетку можно разделить на равные дозы.

Леветирацетам солофарм, 1000 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Таблетки овальные двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета, с разделительной риской с одной стороны.

Таблетку можно разделить на равные дозы.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Леветирацетам солофарм показан к применению в качестве монотерапии при лечении:

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.02.2024 № 3933
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

- 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 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.

4.2. Режим дозирования и способ применения

В связи с отсутствием нужной дозировки таблетки не предназначены для лечения детей весом менее 25 кг, при назначении дозы менее 250 мг, а также для пациентов, имеющих трудности при глотании.

В этих случаях рекомендуется начинать лечение с приема леветирацетама в форме раствора для приема внутрь.

Режим дозирования

Парциальные приступы

Рекомендуемые дозы для монотерапии (с 16 лет) и в составе дополнительной терапии совпадают и соответствуют указанным ниже.

Все показания к применению

Взрослым (18 лет и старше) и подросткам (от 12 до 17 лет) с массой тела более 50 кг

лечение следует начинать с суточной дозы 1000 мг, разделенной на 2 приема (по 500 мг 2 раза в сутки). Однако по решению врача, исходя из требуемого противосудорожного эффекта и потенциального побочного действия, начальную дозу можно снизить до 250 мг два раза в сутки. Через две недели дозу можно повысить до 500 мг два раза в сутки.

В зависимости от клинической реакции и переносимости препарата суточная доза может быть увеличена до максимальной – 1500 мг 2 раза в сутки. Изменение дозы на 250 мг или 500 мг 2 раза в сутки может осуществляться каждые 2–4 недели.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста и пациенты с нарушением функции почек

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).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.02.2024 № 3933
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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:

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

Корректировка дозы для взрослых:

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.

Пациентам с нарушением функции печени легкой и средней степеней тяжести

Коррекции режима дозирования не требуется.

Пациенты 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 %.

Дети

Врач должен выбрать наиболее подходящую форму выпуска и дозировку препарата в зависимости от необходимой дозы, массы тела и возраста пациента.

Препарат в таблетках не предназначен для применения у младенцев и детей до 6 лет.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.02.2024 № 3933
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Все показания к применению

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 массы тела, 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. Врач должен назначить препарат в наиболее подходящей лекарственной форме и 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.

Дети с почечной недостаточностью

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

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

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

ks = 0,55 для детей менее 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
		Дети старше 4 лет и подростки массой тела менее 50 кг
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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.02.2024 № 3933
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Применение в режиме монотерапии

Безопасность и эффективность лекарственного препарата Леветирацетам солофарм у детей и подростков до 16 лет в режиме монотерапии не установлены.

Данные отсутствуют.

Применение в составе дополнительной терапии у младенцев в возрасте от 6 до 23 месяцев, детей (от 2 до 11 лет) и подростков (от 12 до 17 лет) с массой тела менее 50 кг

Для применения у младенцев и детей до 6 лет предпочтителен препарат леветирацетама в форме раствора для приема внутрь.

Для применения у детей от 6 лет при необходимости приема доз менее 250 мг, доз, не кратных 250 мг, в тех случаях, когда рекомендуемую дозу невозможно принять несколькими таблетками, а также в случае неспособности пациента проглотить таблетку следует применять препарат леветирацетама в форме раствора для приема внутрь. При всех показаниях следует использовать минимальную эффективную дозу. Для ребенка или подростка с массой тела 25 кг начальная доза составляет 250 мг два раза в сутки, а максимальная доза – 750 мг два раза в сутки.

Для детей с массой тела от 50 кг следует использовать ту же дозу, что и для взрослых, при всех показаниях.

Применение в составе дополнительной терапии у младенцев в возрасте от 1 до 6 месяцев

Раствор для приема внутрь является рекомендованной лекарственной формой для применения у младенцев.

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, чем 50 кг). У детей снижение дозы не должно превышать 10 мг/кг массы тела 2 раза в сутки каждые 2 недели.

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

Имеющиеся сведения о применении препарата у детей не свидетельствуют о каком-либо его отрицательном влиянии на развитие и половое созревание. 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 заболеваниями почек и декомпенсированными заболеваниями печени рекомендуется исследование функции почек перед началом лечения. При нарушении функции почек может потребоваться коррекция дозы.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.02.2024 № 3933
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

В связи с имеющимися сообщениями о случаях суицида, суицидальных намерений и попыток суицида при лечении леветирацетамом следует предупреждать пациентов о необходимости немедленно сообщать лечащему врачу о появлении любых симптомов депрессии или суицидальных намерений.

Способ применения

Внутрь, независимо от приема пищи.

Суточную дозу препарата делят на два приема в одинаковой дозе.

Таблетки принимают, запивая достаточным количеством жидкости. После приема внутрь во рту может ощущаться горький привкус леветирацетама.

4.3. Противопоказания

Гиперчувствительность к леветирацитаму или другим производным пирролидона и/или любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

– Пациенты пожилого возраста (старше 65 лет);
– заболевания печени в стадии декомпенсации;
– почечная недостаточность.

Нарушение функции почек

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

Количество форменных элементов крови

Случаи уменьшения количества кровяных телец (нейтропения, агранулоцитоз, лейкопения, тромбоцитопения и панцитопения) были описаны в связи с применением леветирацетама. Анализ крови, с подсчетом кровяных телец, рекомендован пациентам, у которых возникает сильная слабость, гипертермия, рецидивирующие инфекции или нарушения свертывания крови.

Суицид

При лечении противоэпилептическими средствами, в частности леветирацетамом, поступали сообщения о завершенных суицидах, суицидальных попытках, суицидальном мышлении и поведении. В метаанализе рандомизированных плацебо-контролируемых исследований противоэпилептических средств было выявлено небольшое повышение риска развития суицидального мышления и поведения. Механизм повышения риска не известен.

Таким образом, при лечении леветирацетамом следует осуществлять контроль за

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.02.2024 № 3933
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

признаками депрессии и (или) суицидального мышления и поведения и при необходимости проводить надлежащее лечение. Пациентов (и их опекунов) необходимо предупредить о том, что в случае появления признаков депрессии и (или) суицидального мышления или поведения, им следует обратиться к врачу.

Ненормальное и агрессивное поведение

Леветирацетам может вызвать психотические симптомы и поведенческие нарушения, включая раздражительность и агрессивность. Пациенты, получающие леветирацетам, должны регулярно наблюдаться на предмет выявления развития определенных психиатрических признаков, указывающих на важные изменения настроения и/или личности. Если такое поведение замечено, следует рассмотреть потенциальную адаптацию к лечению или его постепенное прекращение. Если рассматривается прекращение терапии леветирацетамом, пожалуйста, обратитесь к разделу 4.2.

Нарастание выраженности судорог

Как и другие противоэпилептические препараты, леветирацетам в редких случаях может увеличивать частоту или тяжесть приступов. Об этом парадоксальном эффекте чаще всего сообщалось в течение первого месяца после начала приема леветирацетама или увеличения дозы, и он был обратимым после отмены препарата или снижения дозы. Пациентам следует немедленно проконсультироваться со своим врачом в случае ухудшения течения заболевания.

Серьезные кожные реакции

Противосудорожный препарат леветирацетам может вызывать редкую серьезную нежелательную реакцию – лекарственную сыпь с эозинофилией и системными симптомами (DRESS), которая может быть опасной для жизни, если ее быстро не диагностировать и не приступить к лечению. Она может начаться с сыпи, может быстро прогрессировать, приводя к повреждению внутренних органов, что требует госпитализации и может закончиться смертью пациента. DRESS-синдром может проявляться лихорадкой, сыпью, увеличением лимфатических узлов или повреждением внутренних органов, включая печень, почки, легкие, сердце или поджелудочную железу. Ранние симптомы DRESS, такие как лихорадка или увеличенные лимфатические узлы, могут присутствовать даже тогда, когда сыпь еще не видна. Это отличает его от других серьезных кожных реакций, таких как синдром Стивенса-Джонсона (ССД) и токсический эпидермальный некролиз (ТЭН), которые могут развиваться при приеме антиконвульсантов, при развитии этих состояний сыпь появляется достаточно рано. Пациентам не следует прекращать прием леветирацетама без консультации с лечащим врачом. Внезапное прекращение приема этих препаратов может привести к снижению контроля над эпилептическими приступами. Важно

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.02.2024 № 3933
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

немедленно обратиться за медицинской помощью в случае подозрения на развитие DRESS-синдрома. Пациенты, у которых появляются любые необычные симптомы или реакции, включая сыпь, в любое время на протяжении приема леветирацетама, должны немедленно обратиться в отделение неотложной помощи. Обращение за медицинской помощью необходимо при развитии таких симптомов, как лихорадка, увеличенные лимфатические узлы, боль в горле, кожная сыпь, отек лица или глаз, болезненные язвы во рту или вокруг глаз, проблемы с глотанием или дыханием, пожелтение кожи или склер глаз, необычные синяки или кровотечения, сильная усталость или слабость, одышка или непереносимость физических нагрузок, сильная мышечная боль. Лихорадка с сыпью и увеличенные лимфатические узлы или отек лица – частые проявления DRESS, но у некоторых пациентов сыпь может отсутствовать. DRESS-синдром обычно развивается через 2–8 недель после начала приема препарата, но симптомы могут появиться и раньше или позже. Могут отмечаться: кожная реакция (может и отсутствовать) (например, генерализованная сыпь или эксфолиативный дерматит), эозинофилия, лихорадка, лимфаденопатия, одно или несколько системных осложнений, такие как гепатит, миокардит, перикардит, панкреатит, нефрит и пневмонит. DRESS-синдром также необходимо правильно дифференцировать с другими серьезными кожными реакциями. Медицинским работникам следует знать, что быстрое распознавание и раннее лечение DRESS важны для благоприятного исхода и снижения смертности.

Удлинение интервала QT на электрокардиограмме

В рамках пострегистрационного наблюдения наблюдались редкие случаи удлинения интервала QT на электрокардиограмме (ЭКГ). Леветирацетам следует применять с осторожностью у пациентов с удлинением скорректированного интервала QT или с уже имеющимся соответствующим заболеванием сердца, а также одновременно с препаратами, влияющими на скорректированный интервал QT.

Дети

Имеющиеся данные о применении леветирацетама у детей указывают на отсутствие влияния данного препарата на рост и половое созревание. Тем не менее, долгосрочные эффекты на способность к обучению, умственные способности, рост, эндокринную функцию, половое созревание и детородный потенциал детей остаются неизвестными.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Противоэпилептические препараты

Результаты дорегистрационных клинических исследований, проведенных у взрослых, показали, что леветирацетам не влияет на концентрацию в плазме известных

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.02.2024 № 3933
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

противоэпилептических препаратов (фенитоина, карбамазепина, вальпроевой кислоты, фенобарбитала, ламотриджина, габапентина и примидона) и эти противоэпилептические препараты не влияют на фармакокинетику леветирацетама.

Как и у взрослых, данные в пользу клинически значимых лекарственных взаимодействий у детей, получающих леветирацетам в дозе до 60 мг/кг/сут, отсутствуют.

Ретроспективный анализ фармакокинетических взаимодействий у детей и подростков с эпилепсией (от 4 до 17 лет) подтвердил, что применение леветирацетама перорально в режиме дополнительной терапии не влияло на равновесную концентрацию в сыворотке карбамазепина и вальпроата, принимаемых одновременно. Тем не менее, согласно имеющимся данным, клиренс леветирацетама у детей, получающих лечение фермент-индуцирующими противоэпилептическими средствами, на 20 % выше. Корректировки дозы не требуется.

Пробенецид

Показано, что пробенецид, блокатор канальцевой секреции (по 500 мг 4 раза/сутки), ингибирует почечный клиренс основного метаболита леветирацетама, но не самого леветирацетама. Тем не менее, концентрация данного метаболита остается низкой.

Метотрексат

При одновременном применении леветирацетама и метотрексата было отмечено, что снижается клиренс метотрексата, приводящее к повышению концентрации метотрексата в крови до потенциально токсических уровней или продлению периода поддержания такой концентрации. У пациентов, получающих оба лекарственных препарата, следует контролировать уровень метотрексата и леветирацетама в плазме крови.

Пероральные контрацептивы и другие фармакокинетические взаимодействия

Леветирацетам в суточной дозе 1000 мг не влияет на фармакокинетику пероральных контрацептивов (этинилэстрадиола и левоноргестрела), а также не изменяет показатели эндокринной функции (лютеинизирующего гормона и прогестерона).

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

Дигоксин, пероральные контрацептивы и варфарин не влияют на фармакокинетику леветирацетама.

Слабительные средства

В отдельных случаях сообщали о снижении эффективности леветирацетама при одновременном применении осмотического слабительного средства макрогола с пероральным леветирацетамом. Поэтому не следует принимать макрогол перорально в течение одного часа до и в течение одного часа после приема леветирацетама.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.02.2024 № 3933
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Пища и алкоголь

Пища не влияет на степень всасывания леветирацетама, но слегка уменьшает скорость всасывания.

Данных по взаимодействию леветирацетама с алкоголем нет.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины детородного возраста

Женщины детородного возраста должны получить консультацию специалиста. В случае, когда женщина планирует забеременеть, целесообразность применения леветирацетама следует рассмотреть повторно. Как и в случае применения других противоэпилептических препаратов, следует избегать внезапного прекращения приема леветирацетама, поскольку это может привести к эпилептическим припадкам, которые могут иметь серьезные последствия для женщины и нерожденного ребенка. По мере возможности, предпочтение следует отдавать монотерапии, потому что терапия несколькими противоэпилептическими препаратами, в сравнении с мототерапией, может быть связана с повышенным риском врожденных пороков развития.

Беременность

Анализ значительного объема данных пострегистрационных исследований у беременных женщин, получавших монотерапию леветирацетамом (более 1800 женщин, среди которых более 1500 получали препарат в течение 1-го триместра беременности), не подтвердил увеличение риска тяжелых аномалий развития. Имеются только ограниченные данные о неврологическом развитии детей, чьи матери получали монотерпию леветирацетамом во время беременности. Тем не менее, текущие эпидемиологические исследования (с участием около 100 детей) не предполагают повышенного риска нарушения или задержек нервно-психического развития.

Леветирацетам можно применять во время беременности, если после тщательной оценки его применение признается клинически необходимым. В этом случае рекомендуется применять минимальную эффективную дозу.

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

Лактация

Леветирацетам выделяется с грудным молоком, поэтому грудное вскармливание при

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.02.2024 № 3933
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

лечении препаратом не рекомендуется. Однако, если лечение леветирацетамом необходимо в период грудного вскармливания, 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.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Эпилепсия включена в Перечень медицинских противопоказаний к управлению транспортным средством в соответствии с Постановление Правительства Российской Федерации от 29.12.2014 № 1604 «О перечнях медицинских противопоказаний, медицинских показаний и медицинских ограничений к управлению транспортным средством».

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Представленный ниже профиль нежелательных явлений основан на анализе результатов плацебо-контролируемых исследований, а также опыте пострегистрационного 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.

Резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции распределены в зависимости от частоты их возникновения: очень часто (≥ 1/10); часто (от ≥ 1/100 до < 1/10); нечасто (от ≥ 1/1000 до < 1/100); редко (от ≥ 1/10000 до < 1/1000); очень редко (< 1/10000); частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Инфекции и инвазии

Очень часто: назофарингит.

Редко: инфекции.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Нечасто: тромбоцитопения, лейкопения.

Редко: панцитопения, агранулоцитоз, нейтропения.

Нарушения со стороны иммунной системы

Редко: лекарственная сыпь с эозинофилией и системными симптомами (DRESS), гиперчувствительность (включая ангионевротический отек и анафилаксию).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.02.2024 № 3933
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Нарушения метаболизма и питания

Часто: анорексия.

Нечасто: увеличение массы тела, снижение массы тела.

Редко: гипонатриемия.

Психические нарушения

Часто: депрессия, враждебность/агрессивность, тревога, бессонница, нервозность/раздражительность.

Нечасто: попытки суицида, суицидальные намерения, психотические расстройства, поведенческие расстройства, галлюцинации, гнев, спутанность сознания, эмоциональная лабильность/переменчивость настроения, возбуждение, панические атаки.

Редко: суицид, расстройство личности, нарушение мышления, бред.

Нарушения 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, аггравация судорог.

Нарушения со стороны органа зрения

Нечасто: диплопия, нечеткость зрения.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта

Часто: вертиго.

Нарушения со стороны сердца

Редко: удлиненный интервал QT на электрокардиограмме.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Часто: кашель.

Желудочно-кишечные нарушения

Часто: боль в животе, диарея, диспепсия, рвота, тошнота.

Редко: панкреатит.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Нечасто: изменение функциональных проб печени.

Редко: печеночная недостаточность, гепатит.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Часто: сыпь.

Нечасто: алопеция, экзема, зуд.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.02.2024 № 3933
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Редко: токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, многоформная эритема.

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани

Нечасто: мышечная слабость, миалгия.

Редко: рабдомиолиз и увеличение уровня креатинфосфокиназы в крови.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Редко: острая почечная недостаточность.

Общие нарушения и реакции в месте введения

Часто: астения/усталость.

Травмы, интоксикации и осложнения процедур

Нечасто: случайные повреждения.

Описание отдельных нежелательных реакций

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.

Дети

Профиль безопасности у детей в плацебо-контролируемых клинических исследованиях был сопоставим с профилем безопасности леветирацетама у взрослых. У детей и подростков в возрасте от 4 до 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 %).

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, целью которого было показать, что препарат по безопасности не уступает плацебо, оценивались когнитивные и нейропсихологические эффекты леветирацетама у детей от 4 до 16 лет с парциальными приступами. По результатам исследования было сделано заключение, что леветирацетам не отличался от плацебо (не уступал ему) в отношении изменений суммы баллов по разделам

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.02.2024 № 3933
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

«Внимание и Память» и «Комбинированный Скрининг Памяти» шкалы Лейтер-Р (Leiter-R) у пациентов, прошедших исследование в соответствии с протоколом, по сравнению с исходным визитом.

В результате анализа поведенческого и эмоционального статуса при помощи прошедшего валидацию инструмента – опросника Ачербаха (Achenbach) – было выявлено агрессивное поведение в группе пациентов, принимающих леветирацетам. Однако пациенты, принимавшие леветирацетам в ходе долгосрочного наблюдения в открытой фазе исследования, не демонстрировали ухудшения поведенческого и эмоционального статуса, в частности, показатели агрессивного поведения не ухудшались по сравнению с исходным уровнем.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, строение 1

Тел.: +7 800 550 99 03

pharm@roszdravnadzor.gov.ru

http://roszdravnadzor.gov.ru

4.9. 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 гемодиализа для леветирацетама составляет 60 %, для его первичного метаболита – 74 %).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.02.2024 № 3933
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противоэпилептические препараты; другие противоэпилептические препараты.

Код АТХ: N03AX14.

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

Механизм действия

Механизм действия леветирацетама до конца не изучен. 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 ГАМК (гамма-аминомасляная кислота) и глицин-зависимые каналы, сниженные цинком и β-карболинами. Также в исследованиях *in vitro* было определено, что леветирацетам связывается со специфическим участком в ткани головного мозга. Место связывания представляет собой белок 2А синаптических везикул, который предположительно участвует в слиянии везикул и экзоцитозе нейротрансмиттеров. Леветирацетам и связанные аналоги различаются сродством связывания с белком 2А синаптических везикул, которое коррелирует со степенью противоэпилептической защиты в аудиогенной модели эпилепсии у мышей. Этот факт позволяет предположить, что взаимодействие между леветирацетамом и белком 2А синаптических везикул очевидно вносит вклад в противосудорожный механизм действия препарата.

Фармакодинамические эффекты

Леветирацетам индуцирует противоэпилептическую защиту в разнообразных животных моделях парциальных и первично-генерализованных припадков, не проявляя при этом про-конвульсивного действия. Основной метаболит леветирацетама не активен.

У людей активность леветирацетама в отношении эпилепсии и с парциальными, и с генерализованными припадками (эпилептиформных разрядов/фотопароксизмальной реакции) подтверждает его широкий фармакологический профиль.

Клиническая эффективность и безопасность

Дополнительная терапия при лечении парциальных припадков с вторичной генерализацией

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.02.2024 № 3933
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

или без таковой у взрослых, подростков и детей с 4-х лет с эпилепсией

Эффективность леветирацетама у взрослых была подтверждена в трех двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях по применению в дозе 1000 мг, 2000 мг и 3000 мг в сутки, разделенной на два приема, с продолжительностью лечения до 18 недель. Было показано, что соотношение пациентов, которые продемонстрировали 50 % и более снижение частоты парциальных припадков в неделю относительно исходного уровня при приеме постоянной дозы (12/14 недель) составила 27,7 %, 31,6 % и 41,3 % у пациентов, принимавших леветирацетам в дозе 1000 мг, 2000 мг или 3000 мг соответственно, и 12,6 % у пациентов, принимавших плацебо.

Дети

Эффективность леветирацетама у детей (в возрасте от 4 до 16 лет) была установлена в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании длительностью 14 недель, включавшем 198 пациентов. Пациенты данного исследования принимали леветирацетам в постоянной дозе 60 мг/кг/сут (в два приема).

44,6 % пациентов, принимавших леветирацетам, и 19,6 % пациентов, получавших плацебо, продемонстрировали 50 % и более снижение частоты парциальных припадков в неделю относительно исходного уровня. На фоне продолжающегося долгосрочного лечения 11,4 % пациентов не имели припадков в течение, по крайней мере, 6 месяцев и 7,2 % – в течение, по крайней мере – 1 года.

В плацебо-контролируемых клинических исследованиях принимали участие 35 детей младше 1 года с парциальными припадками, из которых только 13 были в возрасте < 6 месяцев.

Монотерапия при лечении парциальных припадков с вторичной генерализацией или без таковой у пациентов с 16 лет и старше с впервые диагностированной эпилепсией

Эффективность леветирацетама в монотерапии была сопоставима с эффективностью карбамазепина с контролируемым высвобождением в параллельных группах при проведении двойного слепого исследования на 576 пациентах с 16 лет и старше с впервые или недавно диагностированной эпилепсией. В исследование были включены пациенты только с неспровоцированными парциальными припадками или генерализованными тонико-клоническими припадками. Пациенты были рандомизированы в группы лечения карбамазепином с контролируемым высвобождением по 400–1200 мг/сут или леветирацетамом по 1000–3000 мг/сут, продолжительностью до 121 недели в зависимости от ответа.

Отсутствие припадков в течение 6 месяцев было отмечено у 73 % пациентов, принимающих леветирацетам, и 72,8 % пациентов, принимающих карбамазепин с контролируемым

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.02.2024 № 3933
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

высвобождением; скорректированная абсолютная разница между курсами лечения составила 0,2 % (95 % доверительный интервал: от -7,8 до 8,2). Более половины пациентов не имели припадков в течение 12 месяцев (56,6 % и 58,5 % пациентов на леветирацетаме и на карбамазепине с контролируемым высвобождением соответственно).

В исследовании, отражающем клиническую практику, сопутствующие противоэпилептические препараты могли быть отменены у ограниченного числа пациентов, которые ответили на дополнительную терапию леветирацетамом (36 взрослых пациентов из 69).

Дополнительная терапия для лечения миоклонических припадков у взрослых и подростков с 12 лет и старше с ювенильной миоклонической эпилепсией

Эффективность леветирацетама была установлена в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании продолжительностью 16 недель для пациентов с 12 лет и старше с идиопатической генерализованной эпилепсией с миоклоническими судорогами при различных синдромах. Большинство пациентов имело ювенильную миоклоническую эпилепсию.

В данном исследовании доза леветирацетама составляла 3000 мг/сут в два приема. 58,3 % пациентов, принимавших леветирацетам, и 23,3 % пациентов, принимавших плацебо, имели, по крайне мере, 50 % уменьшение количества дней с миоклоническими припадками за неделю. В течение продолжающегося долгосрочного лечения 28,6 % пациентов не имели миоклонических судорог в течение, по крайней мере, 6 месяцев, и 21 % пациентов – в течение, по крайней мере, одного года.

Дополнительная терапия для лечения первично-генерализованных тонико-клонических припадков у взрослых и подростков с 12 лет и старше с идиопатической генерализованной эпилепсией

Эффективность леветирацетама была установлена в 24-недельном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, включавшем взрослых, подростков и ограниченное число детей с идиопатической генерализованной эпилепсией с первично-генерализованными тонико-клоническими (ПГТК) припадками, с различными синдромами (ювенильная миоклоническая эпилепсия, ювенильная абсанс-эпилепсия, детская абсанс-эпилепсия или эпилепсия с генерализованными тонико-клоническими судорогами при пробуждении). В этом исследовании суточная доза леветирацетама составляла 3000 мг/сут для взрослых и подростков или 60 мг/кг/сут для детей, разделенная на два приема.

72,2 % пациентов, принимавших леветирацетам, и 45,2 % пациентов, принимавших плацебо, показали уменьшение частоты припадков в течение недели на 50 % и более у пациентов с ПГТК припадками. В продолжающемся долгосрочном наблюдении 47,4 %

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.02.2024 № 3933
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

пациентов не имели тонико-клонических припадков в течение, по крайне мере, 6 месяцев, и 31,5 % пациентов не имели тонико-клонических припадков в течение, по крайне мере, одного года.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Леветирацетам обладает высокой растворимостью и проницаемостью. Клиренс леветирацетама остается постоянным после многократного введения препарата. Никаких различий, связанных с полом, расой или циркадным ритмом, выявлено не было. Леветирацетам имеет сопоставимый фармакокинетический профиль у здоровых добровольцев и пациентов с эпилепсией.

За счет полного и линейного всасывания уровни леветирацетама в плазме крови можно предсказать по принимаемой внутрь дозе, выраженной в мг/кг массы тела. Поэтому необходимость контроля уровней леветирацетама в плазме крови отсутствует.

Для взрослых и детей определена значимая корреляция между концентрацией леветирацетама в слюне и в плазме крови (соотношение концентрации в слюне и в плазме крови варьировало в диапазоне от 1 до 1,7 при применении таблеток для приема внутрь спустя 4 ч после приема раствора для приема внутрь).

Степень всасывания не зависит от дозы и времени приема пищи. Биодоступность составляет примерно 100 %. Максимальная концентрация в плазме (C_{max}) достигается через 1,3 ч 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 препарата.

Распределение

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

Биотрансформация

Леветирацетам неактивно метаболизируется в человеческом организме. Основным метаболическим путем (24 % от дозы) является ферментный гидролиз ацетамидной группы. Образование первичного метаболита ucb L057 происходит без участия изоферментов цитохрома P450 печени. Метаболит ucb L057 является фармакологически неактивным.

Кроме того, было определено два второстепенных метаболита. Первый образуется при гидроксилировании пирролидонового кольца (1,6 % дозы), а второй – при раскрытии пирролидонового кольца (0,9 % дозы). На долю других неидентифицированных компонентов приходится только 0,6 % дозы.

Леветирацетам и его основной метаболит не подвергаются взаимному

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.02.2024 № 3933
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

энантиометрическому превращению *in vivo*.

В условиях *in vitro* леветирацетам и его основной метаболит не подавляют основных изоформ цитохрома P450 печени человека (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 и 1A2), активности глюкуронилтрансфераз (UGT1A1 и UGT1A6) и эпоксидной гидроксилазы. Кроме того, леветирацетам не влияет на глюкуронизацию вальпроевой кислоты *in vitro*.

В культуре гепатоцитов человека леветирацетам оказывал незначительное влияние на CYP1A2, SULT1E1 и UGT1A1 или вообще не изменял их активности. Леветирацетам вызывал легкую индукцию CYP2B6 и CYP3A4. На основании результатов оценки взаимодействий с оральными контрацептивами, дигоксином и варфарином в условиях *in vitro* и *in vivo* не ожидается значимой индукции ферментов в условиях *in vivo*. Таким образом, вероятность взаимодействия леветирацетама с другими препаратами, и наоборот, является маловероятной.

Элиминация

Период полувыведения ($T_{1/2}$) из плазмы крови взрослого человека составляет 7 ± 1 ч и не зависит от дозы, способа введения или частоты введения. Средняя величина общего клиренса составляет 0,96 мл/мин/кг. Основной путь выведения почками в среднем 95 % от дозы (около 93 % от дозы выводится в течение 48 ч). Выведение с фекалиями составляет 0,3 % от дозы.

Общий уровень выведения леветирацетама и его основного метаболита с мочой в первые 48 ч составляет 66 % и 24 % от дозы соответственно. Почечный клиренс леветирацетама и ucb L057 составляет 0,6 и 4,2 мл/мин/кг, соответственно, свидетельствуя о том, что леветирацетам выводится путем клубочковой фильтрации с последующей канальцевой реабсорбцией, а также, что первичный метаболит препарата также выводится путем активной канальцевой секреции в дополнении к клубочковой фильтрации. Выведение леветирацетама коррелируется с клиренсом креатинина.

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

У пациентов с нарушением функции почек клиренс леветирацетама и его первичного метаболита коррелирует с клиренсом креатинина. Поэтому пациентам с почечной недостаточностью рекомендуется подбор дозы в зависимости от клиренса креатинина. В терминальной стадии почечной недостаточности у взрослых пациентов $T_{1/2}$ составляет 25 ч 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.02.2024 № 3933
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

нарушениями функции печени при сопутствующей почечной недостаточности клиренс леветирацетама снижается более чем на 50 %.

Линейность (нелинейность)

Фармакокинетический профиль является линейным и характеризуется низкой внутрииндивидуальной и межиндивидуальной изменчивостью.

Дети (4–12 лет)

$T_{1/2}$ у детей в возрасте 4–12 лет после однократного перорального введения препарата в дозе 20 мг/кг массы тела составляет 6 часов. Общий клиренс леветирацетама у детей 4–12 лет примерно на 30 % выше и находится в прямой зависимости от массы тела.

После многократного перорального применения (доза от 20 до 60 мг/кг/сутки) у детей с эпилепсией (от 4 до 12 лет) леветирацетам быстро всасывался. Пиковая концентрация в плазме наблюдалась через 0,5–1,0 ч после приема. Наблюдалось линейное, пропорциональное дозе увеличение пиковой концентрации в плазме и площади под кривой. Период полувыведения составил около 5 часов. Кажущийся общий клиренс был равен 1,1 мл/мин/кг.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Целлюлоза микрокристаллическая

Гипролоза низкозамещенная

Кросповидон

Кремния диоксид коллоидный

Магния стеарат

Пленочная оболочка:

Поливиниловый спирт

Титана диоксид

Полиэтиленгликоль (макрогол)

Тальк

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 30 °С.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.02.2024 № 3933
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 10 таблеток помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки ПВХ (поливинилхлорид) или пленки ПВХ/ПЭ/ПВДХ (поливинилхлорид/полиэтилен/поливинилиденхлорид) и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 блистеров вместе с инструкцией по применению (листком-вкладышем) помещают в пачку из картона.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Россия

ООО «Гротекс»

195279, г. Санкт-Петербург, Индустриальный проспект, д. 71, корп. 2, лит. А

Тел.: +7 812 385 47 87

Факс: +7 812 385 47 88

grtx@grotexmed.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза

Претензии потребителей направлять по адресу:

Россия

ООО «Гротекс»

195279, г. Санкт-Петербург, Индустриальный проспект, д. 71, корп. 2, лит. А

Тел.: +7 800 700 04 73

ccc@grotexmed.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЕ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИЯ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Леветирацетам солофарм доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет http://eec.eaeunion.org/.