

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

МИРОБРИВЕЛ, 25 мг, таблетки, покрытые плёночной оболочкой

МИРОБРИВЕЛ, 50 мг, таблетки, покрытые плёночной оболочкой

МИРОБРИВЕЛ, 100 мг, таблетки, покрытые плёночной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: бриварацетам

МИРОБРИВЕЛ, 25 мг, таблетки, покрытые плёночной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая плёночной оболочкой, содержит 25 мг бриварацетама.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза (см. раздел 4.4.).

МИРОБРИВЕЛ, 50 мг, таблетки, покрытые плёночной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая плёночной оболочкой, содержит 50 мг бриварацетама.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза (см. раздел 4.4.).

МИРОБРИВЕЛ, 100 мг, таблетки, покрытые плёночной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая плёночной оболочкой, содержит 100 мг бриварацетама.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза (см. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

МИРОБРИВЕЛ, 25 мг, таблетки, покрытые плёночной оболочкой

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые плёночной оболочкой, белого или почти белого цвета. На поперечном разрезе — ядро от белого до почти белого цвета.

МИРОБРИВЕЛ, 50 мг, таблетки, покрытые плёночной оболочкой

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые плёночной оболочкой, белого или почти белого цвета. На поперечном разрезе — ядро от белого до почти белого цвета.

МИРОБРИВЕЛ, 100 мг, таблетки, покрытые плёночной оболочкой

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые плёночной оболочкой, белого или почти белого цвета. На поперечном разрезе — ядро от белого до почти белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Препарат МИРОБРИВЕЛ показан к применению у взрослых, подростков и детей старше 3 лет, страдающих эпилепсией, в качестве вспомогательной терапии для лечения парциальных судорожных припадков (ПСП) с вторичной генерализацией или без таковой.

4.2. Режим дозирования и способ применения**Режим дозирования**

Рекомендуемая дозировка для взрослых приведена в следующей таблице. Суточная доза делится поровну на 2 приёма (утром и вечером) с интервалом примерно в 12 часов.

Начальная доза	Поддерживающая доза	Диапазон терапевтических доз*
Взрослые		
50 мг/сутки (или 100 мг/сутки) **	100 мг/сутки	50–200 мг/сутки

* доза может быть скорректирована в пределах указанного диапазона эффективных доз в зависимости от индивидуальной реакции пациента.

** на основании оценки врачом адекватности контроля приступов.

Рекомендуемая начальная доза составляет 50–100 мг/сутки (на основе оценки врачом необходимого уровня снижения приступов в сравнении с риском развития потенциально возможных нежелательных реакций — НР). Рекомендуемая поддерживающая доза составляет 100 мг/сутки. На основе индивидуальной реакции пациента доза может быть скорректирована в диапазоне эффективных доз 50–200 мг/сутки.

Пропуск приёма дозы

В случае пропуска одной или нескольких доз рекомендуется принять пропущенную дозу препарата как можно скорее; следующую дозу принимают в обычное время утром или вечером. Восполнение пропущенной дозы позволит избежать снижения концентрации бриварацетама в плазме ниже эффективного уровня и предотвратить рецидив судорожных припадков.

Если до приёма следующей дозы осталось менее 6 часов, не следует принимать пропущенную дозу, а затем нужно принять следующую дозу в обычное время.

Недопустима принимать двойную дозу, чтобы компенсировать пропущенную дозу

Отмена препарата

У взрослых пациентов, если необходимо прекратить приём бриварацетама, рекомендуется постепенно снижать дозу — еженедельно на 50 мг/сутки.

После недельного лечения в дозе 50 мг/сутки рекомендуется провести последнюю неделю лечения в дозе 20 мг/сутки.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

У пожилых пациентов коррекции режима дозирования не требуется (см. раздел 5.2). Клинический опыт применения у пациентов старше 65 лет ограничен.

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с нарушением функции почек коррекции режима дозирования не требуется (см. раздел 5.2). Бриварацетам не рекомендуется пациентам с терминальной стадией почечной недостаточности, находящимся на диализе (из-за отсутствия данных).

На основании данных, полученных у взрослых пациентов, коррекции режима дозирования у детей с нарушением функции почек не требуется (клинические данные по выбору режима дозирования у детей с нарушением функции почек отсутствуют).

Пациенты с нарушением функции печени

У взрослых пациентов с хроническими заболеваниями печени воздействие бриварацетама повышено. Для пациентов со всеми стадиями печёночной недостаточности (см. разделы 4.4 и 5.2) рекомендуются следующие скорректированные суточные дозы, принимаемые за 2 приёма с интервалом примерно 12 часов: начальная доза — 50 мг/сутки, максимальная — 150 мг/сутки.

Дети

Эффективность бриварацетама у детей в возрасте до 2 лет пока не установлена.

Приём таблеток детьми младше 3 лет не рекомендован в виду опасности их аспирации.

Рекомендуемая дозировка для подростков и детей от 3 лет приведена в следующей таблице.

Суточная доза делится поровну на 2 приёма (утром и вечером) с интервалом примерно в 12 часов.

Начальная доза	Поддерживающая доза	Диапазон терапевтических доз*
Подростки и дети весом 50 кг и более		
50 мг/сутки (или 100 мг/сутки) **	100 мг/сутки	50–200 мг/сутки
Подростки и дети весом от 20 кг и более до 50 кг		
1 мг/кг/сутки (до 2 мг/кг/сутки) **	2 мг/кг/сутки	1–4 мг/кг/сутки
Дети весом от 10 кг и более до 20 кг		
1 мг/кг/сутки (до 2,5 мг/кг/сутки) **	2,5 мг/кг/сутки	1–5 мг/кг/сутки

* доза может быть скорректирована в пределах указанного диапазона эффективных доз в зависимости от индивидуальной реакции пациента.

** на основании оценки врачом адекватности контроля приступов.

Подростки и дети весом 50 кг и более

Рекомендуемая начальная доза составляет 50–100 мг/сутки (на основе оценки врачом необходимого уровня снижения приступов в сравнении с риском развития потенциально возможных НР). Рекомендуемая поддерживающая доза составляет 100 мг/сутки. На основе индивидуальной реакции пациента доза может быть скорректирована в диапазоне эффективных доз 50–200 мг/сутки.

Подростки и дети весом от 20 кг и более до 50 кг

Рекомендуемая начальная доза составляет 1 мг/кг/сутки. Бриварацетам также может быть начат в дозах до 2 мг/кг/сутки (на основе оценки врачом необходимого уровня снижения приступов в сравнении с риском развития потенциально возможных НР). Рекомендуемая поддерживающая доза составляет 2 мг/кг/сутки. На основе индивидуальной реакции пациента доза может быть скорректирована в диапазоне эффективных доз 1–4 мг/кг/сутки.

Дети весом от 10 кг и более до 20 кг

Рекомендуемая начальная доза составляет 1 мг/кг/сутки. Бриварацетам также может быть начат в дозах до 2,5 мг/кг/сутки (на основе оценки врачом необходимого уровня снижения приступов в сравнении с риском развития потенциально возможных НР). Рекомендуемая поддерживающая доза составляет 2,5 мг/кг/сутки. В зависимости от индивидуальной реакции пациента доза может быть скорректирована в диапазоне эффективных доз 1–5 мг/кг/сутки.

Пропуск приёма дозы

В случае пропуска одной или нескольких доз рекомендуется принять пропущенную дозу препарата как можно скорее; следующую дозу принимают в обычное время утром или вечером. Восполнение пропущенной дозы позволит избежать снижения концентрации бриварацетама в плазме ниже эффективного уровня и предотвратить рецидив судорожных припадков.

Если до приёма следующей дозы осталось менее 6 часов, не следует принимать пропущенную дозу, а затем нужно принять следующую дозу в обычное время.

Недопустима принимать двойную дозу, чтобы компенсировать пропущенную дозу

Пациенты с нарушением функции печени

Клинические данные по выбору режима дозирования у детей с печёночной недостаточностью отсутствуют.

Возраст и масса тела	Рекомендуемая	Рекомендуемая макси-
	начальная доза	мальная суточная доза
Подростки и дети весом 50 кг и более	50 мг/сутки	150 мг/сутки
Подростки и дети весом от 20 кг и более до 50 кг*	1 мг/кг/сутки	3 мг/кг/сутки
Дети весом от 10 кг и более до 20 кг*	1 мг/кг/сутки	4 мг/кг/сутки

* для пациентов, которым доза может быть получена при использовании целых таблеток (при возможности проглотить таблетки целиком).

Отмена препарата

У пациентов старше 16 лет, если необходимо прекратить приём бриварацетама, рекомендуется постепенно снижать дозу — еженедельно на 50 мг/сутки.

У пациентов младше 16 лет, если необходимо прекратить приём бриварацетама, рекомендуется снижать дозу максимум на половину дозы каждую неделю до достижения дозы 1 мг/кг/сутки (для пациентов с массой тела менее 50 кг) или 50 мг/сутки (для пациентов с массой тела 50 кг и более).

После 1 недельного лечения в дозе 50 мг/сутки рекомендуется провести последнюю неделю лечения в дозе 20 мг/сутки.

Способ применения

Таблетки МИРОБРИВЕЛ, покрытые плёночной оболочкой, следует принимать внутрь и проглатывать целиком, запивая жидкостью. Их можно принимать вне зависимости от приёма пищи (см. раздел 5.2).

4.3. Противопоказания

- повышенная чувствительность к бриварацетаму, другим производным пирролидона, или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- детский возраст до 3 лет (в связи с опасностью аспирации таблеток).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью назначают бриварацетам пациентам с наличием:

- суицидальных мыслей/поведения или попыток суицида в анамнезе;
- нарушений функции печени.

Суицидальные намерения и попытки суицида в анамнезе

Суицидальные намерения и попытки суицида отмечены у пациентов, получавших противоэpileптические препараты (ПЭП), включая бриварацетам, по разным показаниям. Мета-анализ результатов рандомизированных плацебо-контролируемых исследований ПЭП также показал небольшое увеличение риска возникновения суицидальных намерений и попыток. Механизм появления риска суицида неизвестен, и не исключена возможность повышения риска при применении бриварацетама.

Необходимо контролировать признаки суицидальных намерений и попыток у пациентов, получающих ПЭП, и своевременно начинать соответствующее лечение. Пациенты (и лица, осуществляющие уход) должны быть проинформированы о необходимости немедленно обратиться за медицинской помощью при возникновении суицидальных намерений или попыток.

Нарушение функции печени

Клинические данные по применению бриварацетама у пациентов с печёночной недостаточностью ограничены. Рекомендуется коррекция дозы препарата у пациентов с нарушением функции печени (см. раздел 4.2.).

Тяжёлые кожные нежелательные реакции

Тяжёлые кожные нежелательные реакции, включая синдром Стивенса-Джонсона (ССД), которые могут быть опасными для жизни или смертельными, были зарегистрированы в связи с лечением бриварацетамом. При назначении препарата пациентам следует сообщить о признаках и симптомах и тщательно наблюдать за кожными реакциями. При появлении признаков и симптомов, указывающих на эти реакции, МИРОБРИВЕЛ следует немедленно отменить и рассмотреть альтернативное лечение.

Вспомогательные вещества

Лактоза

Таблетки МИРОБРИВЕЛ, покрытые плёночной оболочкой, содержат лактозу. Пациентам с редкими наследственными проблемами непереносимости галактозы, полной недостаточностью лактазы или мальабсорбцией глюкозы-галактозы не следует принимать этот препарат.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Исследования межлекарственных взаимодействий проводились только у взрослых.

Фармакодинамические взаимодействия

Сочетанное применение с леветирацетамом

В ограниченном числе клинических исследований не было отмечено преимуществ бриварацетама в сравнении с плацебо у пациентов, одновременно принимавших леветирацетам. Дополнительного влияния на безопасность или переносимость выявлено не было (см раздел 5.1.).

Взаимодействие с этанолом

В исследовании фармакокинетического и фармакодинамического взаимодействия между бриварацетамом (при однократном приёме в дозе 200 мг) и этанолом (при его длительной инфузии в концентрации 0,6 г/л) у здоровых добровольцев фармакокинетического взаимодействия не отмечалось. Однако, эффект алкоголя на психомоторную функцию, внимание и память удваивался при одновременном применении с бриварацетамом. Не рекомендуется употреблять алкоголь на фоне терапии бриварацетамом.

Фармакокинетические взаимодействия

Влияние других препаратов на фармакокинетику бриварацетама

Бриварацетам характеризуется низким потенциалом к участию в межлекарственных взаимодействиях *in vitro*. Основной путь биотрансформации бриварацетама заключается в CYP-независимом гидролизе. Второй путь биотрансформации включает гидроксилирование, опосредованное изоферментом CYP2C19 (см. раздел 5.2.). Возможно повышение концентрации бриварацетама при его комбинировании с мощными ингибиторами изофермента CYP2C19 (флуконазол, флувоксамин), однако риск клинически значимого взаимодействия, опосредованного изоферментом CYP2C19, считается низким. Имеются ограниченные клинические данные, свидетельствующие о том, что одновременное применение бриварацетама с каннабидиолом может приводить к повышению экспозиции бриварацетама в плазме крови (возможно, за счет ингибирования CYP2C19), клиническая значимость этого взаимодействия остается неясной.

ПЭП, являющиеся мощными индукторами ферментов

Концентрация бриварацетама в плазме крови снижается при его совместном применении с ПЭП, являющимися мощными индукторами ферментов (карбамазепином, фенobarбиталом, фенитоином), однако коррекции дозы препаратов в данной ситуации не требуется (см. Таблицу 1).

Рифампицин

У здоровых добровольцев одновременное назначение бриварацетама с мощным индуктором ферментов печени рифампицином (600 мг/сутки в течение 5 дней) сопровождалось снижением экспозиции бриварацетама на 45 %. Следует корректировать дозу бриварацетама у пациентов, начинающих или завершающих терапию рифампицином.

Другие индукторы ферментов

Другие мощные индукторы ферментов (такие, как Зверобой продырявленный) также могут снижать системную экспозицию бриварацетама. Следует соблюдать осторожность в начале и при завершении приёма Зверобоя продырявленного на фоне лечения бриварацетамом.

Влияние бриварацетама на другие лекарственные препараты

Бриварацетам в дозах 50–150 мг/сутки не влиял на площадь под кривой «концентрация — время» (AUC) мидазолама, метаболизируемого изоферментом CYP3A4. Риск развития клинически значимых взаимодействий, опосредованных изоферментом CYP3A4, считается низким. Исследования *in vitro* показали, что бриварацетам ингибирует изоферменты CYP₄₅₀ в незначительной степени, либо вообще не ингибирует их, за исключением CYP2C19. Бриварацетам может повышать концентрацию в плазме крови лекарственных препаратов, метаболизируемых с участием изофермента CYP2C19 (например, лансопразола, омепразола, диазепама). В экспериментах *in vitro* бриварацетам не индуцировал изофермент CYP1A1/2, но индуцировал изоферменты CYP3A4 и CYP2B6. Не отмечено индукции изофермента CYP3A4 *in vivo* (см. выше мидазолам). Влияние на изофермент CYP2B6 не изучалось *in vivo*, бриварацетам может снижать концентрацию в плазме крови препаратов, метаболизируемых при участии изофермента CYP2B6 (например, эфавиренз).

В исследованиях межлекарственного взаимодействия *in vitro* с целью оценки потенциального ингибирующего влияния препарата на транспортеры было сделано заключение об отсутствии клинически значимых эффектов, за исключением влияния на переносчик органических анионов 3 (OAT3). Концентрация бриварацетама *in vitro*, обеспечивающая 50 % от максимального ингибирующего OAT3 эффекта, была в 42 раза выше, чем максимальная концентрация ($C_{\max}$) при приёме максимальной терапевтической дозы. Бриварацетам в дозе 200 мг/сутки может повышать концентрацию в плазме крови препаратов, переносимых OAT3.

Противоэпилептические средства

Потенциальные взаимодействия между бриварацетамом (в дозах от 50 до 200 мг/сутки) и другими ПЭП оценивали в рамках объединённого анализа значений концентрации препарата в плазме крови, полученных во всех исследованиях II и III фазы (включая популяционный фармакокинетический анализ плацебо-контролируемых исследований), и в специальных исследованиях лекарственных взаимодействий для следующих ПЭП: карбамазепин, ламотриджин, фенитоин и топирамат. Данные о влиянии взаимодействий на концентрации препаратов в плазме крови приведены ниже.

Взаимодействия между бриварацетамом и другими противоэпилептическими препаратами

Одновременно принимаемый ПЭП	Влияние ПЭП на концентрацию бриварацетама в плазме крови	Влияние бриварацетама на концентрацию ПЭП в плазме крови
Карбамазепин	снижение AUC на 29 % снижение $C_{\max}$ на 13 % коррекции дозы не требуется	карбамазепин — не влияет. карбамазепина эпоксид — рост $C_{\max}$ коррекции дозы не требуется
Клобазам	данные отсутствуют	не влияет
Клоназепам	данные отсутствуют	не влияет
Лакосамид	данные отсутствуют	не влияет
Ламотриджин	не влияет	не влияет

Одновременно принимаемый ПЭП	Влияние ПЭП на концентрацию бриварацетама в плазме крови	Влияние бриварацетама на концентрацию ПЭП в плазме крови
Леветирацетам	не влияет	не влияет
Окскарбазепин	не влияет	не влияет (моногидроксилированное производное)
Фенобарбитал	снижение AUC на 19 % коррекции дозы не требуется	не влияет
Фенитоин	снижение AUC на 21 % коррекции дозы не требуется	не влияет повышение AUC и $C_{\max}$ на 20 % ^a
Прегабалин	данные отсутствуют	не влияет
Топирамат	не влияет	не влияет
Вальпроевая кислота	не влияет	не влияет
Зонизамид	данные отсутствуют	не влияет

^a по данным исследования, включающего применение бриварацетама в дозах выше терапевтических (до 400 мг/сутки).

Карбамазепин

Бриварацетам представляет собой умеренный обратимый ингибитор эпоксидгидролазы, способствующий повышению в крови концентрации эпоксид карбамазепина (активного метаболита карбамазепина). В контролируемых исследованиях на фоне одновременного применения бриварацетама в дозах 50, 100 или 200 мг/сутки с карбамазепином концентрации эпоксид карбамазепина в плазме крови возрастали, в среднем, на 37 %, 62 % и 98 % (при низкой вариабельности), соответственно. Профиль безопасности не изменялся. Не обнаружено дополнительного влияния бриварацетама и вальпроата на AUC эпоксид карбамазепина.

Пероральные контрацептивы

Сочетанное применение бриварацетама (в дозе 100 мг/сутки) с пероральными контрацептивами, содержащими этинилэстрадиол (30 мкг) и левоноргестрел (150 мкг) не оказывало влияния на фармакокинетику любого из компонентов этой комбинации. При одновременном приёме бриварацетама дозе 400 мг/сутки (в дозе, превышающей максимальную рекомендуемую суточную дозу в 2 раза) с пероральным контрацептивом (этинилэстрадиол 30 мкг и левоноргестрел 150 мкг) отмечено снижение значений AUC эстрогена и гестагена на 27 % и 23 %, соответственно, что не оказывало влияния на степень подавления овуляции. Не зарегистрировано и изменения профиля AUC для эндогенных маркеров эстрогена, гестагена, лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов, а также глобулина, связывающего половые гормоны.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом

Перед назначением бриварацетама врач должен обсудить планирование семьи и меры контрацепции с женщинами, у которых детородная функция сохранена. При планировании женской беременности вопрос о продолжения приёма бриварацетама следует пересмотреть.

Беременность

Риск, обусловленный эпилепсией и приёмом противоэпилептических средств

Среди детей, рождённых женщинами, получавшими ПЭП, частота врожденных пороков развития в 2–3 раза превышает значения (около 3 %), характерные для популяции в целом. Одновременная терапия несколькими ПЭП связана с ещё более высоким риском возникновения врождённых пороков развития, однако вклад каждого препарата и/или самого заболевания отдельно не оценён.

Прекращение противоэpileптической терапии может привести к обострению заболевания, что, возможно, окажется опасным для матери и плода.

Риск, обусловленный бриварацетамом

Исследования бриварацетама на животных не выявили тератогенного потенциала. Данные применения бриварацетама у беременных женщин ограничены.

В клинических исследованиях при применении бриварацетама в качестве дополнительной терапии в комбинации с карбамазепином, отмечено дозозависимое повышение концентрации активного метаболита карбамазепина — эпоксида карбамазепина (см. раздел 4.5.). Данных для определения клинической значимости указанного эффекта у беременных недостаточно. Отсутствуют данные о проникновении бриварацетама через плацентарный барьер у человека. У крыс бриварацетам легко проникает через плаценту. Потенциальный риск для человека неизвестен.

Бриварацетам не следует применять во время беременности, кроме случаев клинической необходимости, когда польза для матери очевидно превышает потенциальный риск для плода.

Прекращение приёма бриварацетама может вызвать обострение заболевания, что может быть опасным для матери и плода.

Лактация

Бриварацетам экскретируется в грудное молоко человека. Решение о прекращении грудного вскармливания или приема бриварацетама принимается на основе оценки необходимости терапии для матери. При одновременном приеме бриварацетама и карбамазепина возможно увеличение количества эпоксида карбамазепина, экскретируемого в грудное молоко. Данных для оценки клинической значимости недостаточно.

Фертильность

Данных о влиянии бриварацетама на фертильность человека нет. У крыс приём бриварацетама не влиял на фертильность.

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

Бриварацетам незначительно или умеренно влияет на способность управления транспортными средствами и другими механизмами.

Из-за различий в индивидуальной чувствительности к препарату у ряда пациентов может развиться сонливость, головокружение и другие эффекты со стороны центральной нервной системы (ЦНС). Пациентам рекомендуется не управлять автомобилем и не работать с другими потенциально опасными механизмами, пока влияние бриварацетама на способность к выполнению такой деятельности не станет понятным.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Безопасность бриварацетама оценивали у 2388 пациентов, из которых 1740 получали бриварацетам в течение ≥ 6 месяцев, 1363 пациента — ≥ 12 месяцев, 923 — ≥ 24 месяцев и 569 — ≥ 60 месяцев (5 лет).

Наиболее часто ($>10\%$) на фоне лечения бриварацетамом отмечали сонливость (14,3 %) и головокружение (11 %). Эти НР обычно имели лёгкую или среднюю степень тяжести. Частота развития сонливости и утомляемости (8,2 %) повышалась с увеличением дозы препарата. НР,

отмечавшиеся в течение первых 7 дней терапии, были аналогичны тем, которые регистрировали на протяжении всего периода лечения.

Частота досрочного завершения терапии вследствие развития НР составила 3,5 %, 3,4 % и 4 % у пациентов, рандомизированных для получения бриварацетама в дозах 50, 100 и 200 мг/сутки, соответственно; аналогичный показатель в группе плацебо составил 1,7 %. Наиболее частыми НЛР, приводившими к досрочной отмене бриварацетама, являлись головокружение (0,8 %) и судороги (0,8 %).

Табличное резюме нежелательных реакций (по результатам клинических исследований)

НЛР представлены в соответствии с поражением органов и систем органов (MedDRA) и классификацией по частоте встречаемости: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Нежелательная реакция	Частота НР
<i>Инфекции и инвазии</i>	
Грипп	Часто
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>	
Нейтропения	Нечасто
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>	
Гиперчувствительность I типа	Нечасто
<i>Нарушения метаболизма и питания</i>	
Снижение аппетита	Часто
<i>Психические нарушения</i>	
Депрессия, беспокойство, бессонница, раздражительность	Часто
Суицидальные мысли, психотические расстройства, агрессия, возбуждение	Нечасто
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	
Головокружение, сонливость	Очень часто
Судороги, вертиго	Часто
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>	
Инфекции верхних дыхательных путей, кашель	Часто
<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>	
Тошнота, рвота, запор	Часто
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>	
Синдром Стивенса-Джонсона	Неизвестно
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>	
Утомляемость	Часто

Описание отдельных нежелательных реакций

Нейтропения отмечена у 0,5 % (6 из 1099) пациентов, получавших бриварацетам, и у 0 % (0 из 459) пациентов, получавших плацебо. У 4 из этих пациентов количество нейтрофилов было сниженным исходно, и было отмечено дальнейшее снижение показателя на фоне лечения бриварацетамом. Нейтропения не была серьёзно выражена, не требовала специального лечения, не привела к прекращению приёма бриварацетама и не сопровождалась инфекционными осложнениями.

Суицидальные намерения отмечены у 0,3 % (3 из 1099) пациентов, получавших бриварацетам, и 0,7 % (3 из 459) пациентов, получавших плацебо. В рамках краткосрочных клинических ис-

следований применения бриварацетама у пациентов с эпилепсией случаев самоубийства и суицидальных попыток не отмечено, однако оба этих явления зарегистрированы в фазе открытого продлённого исследования. Во время клинических исследований, реакции гиперчувствительности немедленного типа (I типа), отмечены у небольшого числа (9 из 3022) пациентов, получавших бриварацетам.

Открытые продлённые исследования

Профиль безопасности бриварацетама в краткосрочных плацебо-контролируемых исследованиях был сопоставим с таковым у пациентов, которые продолжали применение препарата в длительных открытых фазах на протяжении до 8 лет.

Применение у пожилых

Из 130 пожилых пациентов, включенных в клинические исследования бриварацетама II–III фазы (44 с эпилепсией), 100 пациентов были в возрасте 65–74 лет и 30 пациентов — в возрасте 75–84 лет. Профиль безопасности бриварацетама оказался сходным у пациентов пожилого возраста и у более молодых взрослых пациентов.

Применение у детей

Данные о безопасности применения бриварацетама в рамках открытых исследований у детей в возрасте от 1 месяца до <16 лет ограничены. В общей сложности, 152 ребенка (от 1 месяца до 16 лет) получали бриварацетам в рамках исследования фармакокинетики и последующего наблюдения. Согласно имеющимся ограниченным данным наиболее частыми НР, расцененными врачом-исследователем как связанные с препаратом, были: сонливость (10 %), сниженный аппетит (8 %), утомляемость (5 %) и снижение веса (5 %). Профиль безопасности у детей был сопоставим с профилем безопасности бриварацетама у взрослых. Данные о влиянии на развитие нервной системы отсутствуют. В настоящее время отсутствуют сведения о результатах клинического применения препарата у новорожденных.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации 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, Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 (800) 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru или npr@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.roszdravnadzor.gov.ru

4.9. Передозировка

Симптомы

Клинический опыт передозировки бриварацетама у человека ограничен. У здоровых добровольцев, принимавших однократно бриварацетам в дозе 1.4 г, отмечались сонливость и головокружение. Дополнительные НР, наблюдавшиеся в пострегистрационной практике, связанные с передозировкой бриварацетама, соответствуют установленному профилю безопасности бриварацетама.

Лечение

Специфического антидота для бриварацетама нет. В случае передозировки проводится общая поддерживающая терапия. Поскольку с мочой выводится менее 10 % бриварацетама, маловероятно, что гемодиализ будет в значительной степени повышать клиренс бриварацетама (см. раздел 5.2.).

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противоэпилептические средства; другие противоэпилептические средства.

Код АТХ: N03AX23.

Механизм действия

Бриварацетам обладает высокоселективной аффинностью в отношении белка синаптических везикул 2A (SV2A) в головном мозге — трансмембранного гликопротеина, содержащегося в нейронах и эндокринных клетках на пресинаптическом уровне. Хотя точная роль данного белка в настоящее время неизвестна, было показано, что он модулирует экзоцитоз нейротрансмиттеров.

Связывание с гликопротеином синаптических везикул 2A (SV2A) представляется основным механизмом противосудорожного эффекта бриварацетама.

Клиническая эффективность и безопасность

Эффективность бриварацетама в качестве дополнительной терапии ПСП была установлена в 3 рандомизированных, двойных «слепых», плацебо-контролируемых, многоцентровых исследованиях препарата в фиксированной дозе у пациентов в возрасте 16 лет и старше.

В исследовании приняло участие 1558 пациентов, из которых 1099 пациентов получали бриварацетам в дозе от 5 до 200 мг/сутки. Во всех исследованиях был исходный 8-и недельный период, после которого следовал 12-и недельный период лечения без повышения дозы. В исследование включали пациентов с наличием неконтролируемых ПСП (не менее 8) на фоне приёма 1 или 2 сопутствующих ПЭП.

Первичными конечными точками в исследованиях 3 фазы были процент снижения частоты ПСП в сравнении с плацебо и доля пациентов, достигших снижения частоты ПСП не менее, чем на 50 % относительно исходного уровня. При включении в исследование пациенты наиболее часто принимали такие ПЭП, как карбамазепин (40,6 %), ламотриджин (25,2 %), вальпроат (20,5 %), окскарбазепин (16,0 %), топирамат (13,5 %), фенитоин (10,2 %) и леветирацетам (9,8 %). При включении во все 3 исследования медиана частоты судорожных приступов за 28 дней была равна 9. Длительность эпилепсии в среднем составила около 23 лет.

Была продемонстрирована эффективность бриварацетама в качестве дополнительной терапии ПСП у пациентов в возрасте 16 лет и старше в дозах 50–200 мг/сутки.

Основные результаты эффективности для частоты парциальных приступов за 28 дней

Изучать	Плацебо	Бриварацетам		
		* Статистически значимо (p-значение)		
		50 мг/сутки	100 мг/сутки	200 мг/сутки
Исследование №01253⁽¹⁾				
	n = 96	n = 101		
50 % процент респондентов	16,7	32,7* (p=0,008)	~	~
Процент снижения по сравнению с плацебо (%)	NA	22* (p=0,004)	~	~

Изучать	Плацебо	Бриварацетам		
		* Статистически значимо (p-значение)		
		50 мг/сутки	100 мг/сутки	200 мг/сутки
Исследование №01252⁽¹⁾				
	n = 100	n = 99	n = 100	
50 % процент респондентов	20	27,3 (p=0,372)	36 ⁽²⁾ (p=0,023)	~
Процент снижения по сравнению с плацебо (%)	NA	9,2 (p=0,274)	20,5 ⁽²⁾ (p=0,01)	~
Исследование №01358				
	n = 259		n = 252	n = 249
50 % (процент ответивших)	21,6	~	38,9* (p<0,001)	37,8* (p<0,001)
Процент снижения по сравнению с плацебо (%)	NA	~	22,* (p<0,001)	23,2* (p<0,001)

n рандомизированные пациенты, получившие по крайней мере 1 дозу исследуемого препарата

~ доза не изучена

* статистически значимый

(1) приблизительно 20 % пациентов принимали сопутствующий леветирацетам.

(2) первичный результат для N01252 не достиг статистической значимости на основе процедуры последовательного тестирования. Доза 100 мг/день была номинально значимой.

В клинических исследованиях снижение частоты ПСП в сравнении с группой плацебо было более выраженным при применении бриварацетама в дозе 100 мг/сутки, чем в дозе 50 мг/сутки. За исключением небольшого дозозависимого учащения случаев сонливости и утомляемости, применение бриварацетама в дозах 50–100 мг/сутки характеризовалось сопоставимой безопасностью, в том числе в отношении НР со стороны ЦНС и на фоне длительной терапии.

По данным объединенного анализа процент пациентов, у которых частота ПСП снизилась по меньшей мере на 50 % относительно исходного уровня на фоне приёма бриварацетама в дозах 50, 100 и 200 мг/сутки, составил, соответственно, 34,2 %, 39,5 % и 37,8 % в сравнении с 20,3 % в группе плацебо (в данный анализ не были включены пациенты, принимавшие леветирацетам).

При анализе объединенных данных 3-х базовых исследований не выявлено различий эффективности (определенной как снижение частоты ПСП на 50 % относительно исходного уровня) доз бриварацетама в диапазоне от 50 мг/сутки до 200 мг/сутки в комбинации с индуцирующими или неиндуцирующими ПЭП.

На рисунке 1 показан процент пациентов (исключая пациентов с сопутствующим назначением леветирацетама) по категориям снижения частоты ПСП от исходного уровня за 28 дней во всех 3-х исследованиях. Пациенты с более чем 25 %-ным увеличением ПСП показаны слева как «хуже». Пациенты со снижением частоты ПСП от исходного уровня показаны в 4-х крайних правых категориях. Процент пациентов с по крайней мере 50 %-ным снижением частоты приступов составил, соответственно, для плацебо и 50, 100 и 200 мг/сутки 20,3 %, 34,2 %, 39,5 % и 37,8 %.

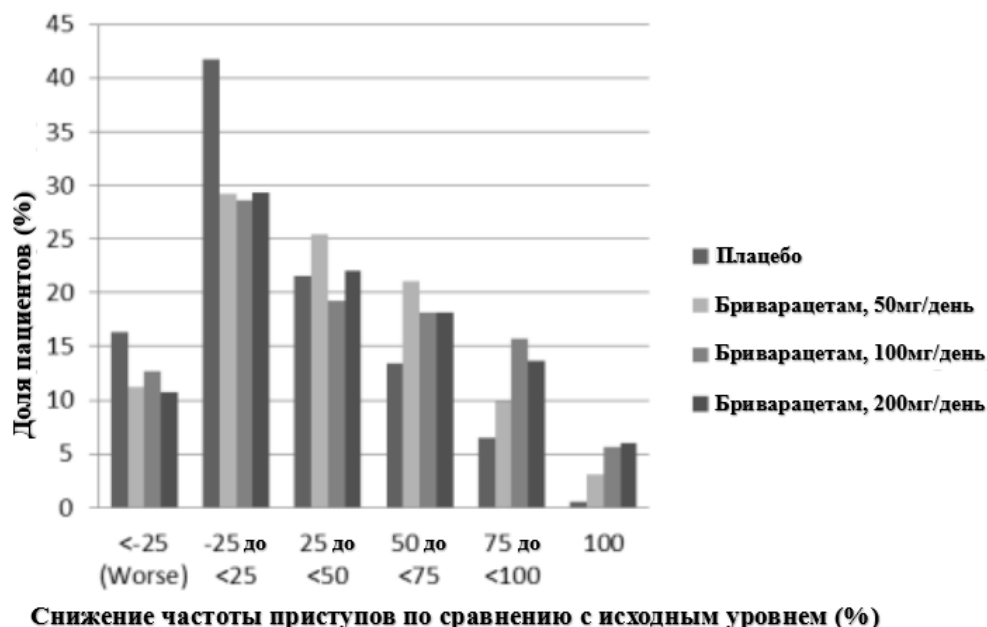
В течение периода лечения, который составил 12 недель, полное устранение ПСП было отмечено у 2,5 % (4/161), 5,1 % (17/332) и 4 % (10/249) пациентов, получавших бриварацетам в дозах 50, 100 и 200 мг/сутки, соответственно, по сравнению с группой плацебо, где этот показатель составил 0,5 % (2/418).

Уменьшение частоты судорожных припадков за 28 дней отмечено у пациентов, исходно страдавших ИС типом судорожных припадков (вторичные генерализованные тонико- клонические судороги), принимавших бриварацетам в дозах 50, 100 и 200 мг/сутки, на 66,6 % (n=62), 61,2 %

(n=100) и 82,1 % (n=75), соответственно, в сравнении с плацебо — на 33,3 % (n=115).

Эффективность монотерапии бриварацетама не подтверждена. Бриварацетам не рекомендуется применять в качестве монотерапии.

Рисунок 1: Распределение пациентов по динамике ПСП на фоне приёма бриварацетама и плацебо в течение 12 недель в 3-х двойных «слепых» базовых клинических исследованиях



Терапия леветирацетамом

В 2-х рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследованиях леветирацетам в качестве сопутствующей терапии ПЭП назначался приблизительно у 20 % пациентов. Было отмечено, что преимущества бриварацетама в сравнении с плацебо у них не наблюдали, что могло быть следствием конкурентного связывания с гликопротеином SV2A. Дополнительных проблем в безопасности и переносимости данной терапии также не было выявлено.

В третьем исследовании было показано преимущество бриварацетама в дозах 100 и 200 мг/сутки в сравнении с плацебо у пациентов, ранее получавших леветирацетам. У данной подгруппы пациентов меньшая эффективность бриварацетама в сравнении с пациентами, не леченными ранее леветирацетамом, могла быть следствием приёма большего числа ПЭП в анамнезе и большей исходной частотой судорожных припадков.

Применение у пожилых пациентов (в возрасте 65 лет и старше)

В 3-х базовых двойных «слепых» плацебо-контролируемых исследованиях наблюдались 38 пациентов в возрасте от 65 до 80 лет. Эффективность бриварацетама у пожилых пациентов была сопоставима с таковой у лиц более молодого возраста, хотя данные ограничены.

Открытые продленные исследования

После завершения рандомизированных исследований 81,7 % пациентов были включены в длительные открытые фазы применения бриварацетама. Через 6 месяцев после включения в рандомизированное исследование отсутствие судорожных припадков было отмечено у 5,3 % (n=1500) пациентов, через 12 месяцев — у 4,6 % (n=1188) пациентов и через 24 месяца — у 3,7 % (n=847), получавших бриварацетам. Однако, учитывая тот факт, что значительная часть пациентов (26 %) досрочно прекратила участие в продленных исследованиях из-за отсутствия эффекта, нельзя исключить, что в анализ данных была включена непредставительная выборка, так как оставшиеся пациенты лучше отвечали на терапию, чем досрочно выбывшие.

Дети

У детей в возрасте 2 лет и старше ПСП имеют схожую патофизиологию с таковыми у подростков и взрослых. Опыт лекарственной терапии эпилепсии показывает, что результаты исследований эффективности, проведенных у взрослых, могут быть экстраполированы на детей до 2 лет при условии установления адаптации педиатрической дозы и демонстрации безопасности (см. разделы 5.2 и 4.8). Дозы для пациентов от 2 лет определялись путем адаптации дозы на основе веса, которая была установлена для достижения концентраций в плазме, аналогичных тем, которые наблюдаются у взрослых, принимающих эффективные дозы (раздел 5.2). Долгосрочное, неконтролируемое, открытое исследование безопасности включало детей (в возрасте от 1 месяца до менее 16 лет), которые продолжили лечение после завершения фармакокинетических исследований (см. раздел 5.2), а также детей, которые продолжили лечение после завершения исследования безопасности внутривенного введения, и детей, напрямую включенных в исследование безопасности. Дети, которые напрямую включены в исследование, получали начальную дозу бриварацетама 1 мг/кг/сутки. В зависимости от ответа и переносимости доза увеличивалась до 5 мг/кг/сутки путем удвоения дозы с еженедельными интервалами. Ни один ребёнок не получал дозу более 200 мг/сутки. Для детей весом 50 кг и более начальная доза бриварацетама составляла 50 мг/сутки и в зависимости от ответа и переносимости она увеличивалась до максимальной дозы 200 мг/сутки с еженедельным увеличением на 50 мг/сутки.

В открытых исследованиях безопасности и фармакокинетики бриварацетама, назначаемого в качестве дополнительной терапии, 186 детей с посттравматическими ПСП в возрасте от 1 месяца до 16 лет получали бриварацетам (149 детей лечились в течение ≥ 3 месяцев, 138 — ≥ 6 месяцев, 123 — ≥ 12 месяцев, 107 — ≥ 24 месяцев и 90 — ≥ 36 месяцев).

5.2. Фармакокинетические свойства

Бриварацетам демонстрирует линейную и независимую от времени фармакокинетику с низкой внутри- и межсубъектной вариабельностью и характеризуется полной абсорбцией, очень низким связыванием с белками, почечной экскрецией после биотрансформации и фармакологически неактивными метаболитами.

Абсорбция

Бриварацетам быстро и полностью абсорбируется после приёма внутрь, и его абсолютная биодоступность составляет приблизительно 100 %. Медиана времени достижения максимальной концентрации ($T_{\max}$) при приёме таблеток натоцак составляет 1 час (разброс значений $T_{\max}$ — от 0,25 до 3 ч).

Одновременный приём бриварацетама с пищей с высоким содержанием жиров замедляет скорость всасывания (медиана $T_{\max}$ — 3 ч) и снижает $C_{\max}$ в плазме на 37 %, в то время как степень всасывания остается неизменной.

Распределение

Бриварацетам слабо связывается с белками плазмы (<20 %). Объем распределения составляет 0,5 л/кг, что близко по значению к общему объему жидкости в организме. Благодаря липофильности (Log P) бриварацетам хорошо проникает через клеточные мембраны.

Биотрансформация

Бриварацетам первично метаболизируется путём гидролиза амидной составляющей с образованием соответствующей карбоновой кислоты (приблизительно 60 % от дозы), вторично — путём гидроксирования пропиловой боковой цепи (приблизительно 30 % от дозы). Гидро-

лиз амидной составляющей с образованием карбоновой кислоты (34 % дозы, выведенной почками) опосредуется печёночной и внепечёночной амидазой.

In vitro гидроксилирование бриварацетама опосредуется первично изоферментом системы цитохрома P₄₅₀ CYP2C19. Оба метаболита при дальнейшем превращении образуют гидроксилированную кислоту.

In vivo у людей с неактивным изоферментом CYP2C19 вследствие мутации, образование гидрокси-метаболита снижено в 10 раз, тогда как концентрация бриварацетама повышается на 22 % или 42 % у субъектов с одним или обоими мутировавшими аллелями. Указанные 3 метаболита не обладают фармакологической активностью.

Элиминация

Бриварацетам преимущественно метаболизируется и выводится почками. Более 95 % дозы, включая метаболиты, выводится почками в течение 72 часов после приёма.

Менее 1 % дозы выводится кишечником и менее 10 % дозы выводится в неизменном виде почками. Терминальный период полувыведения бриварацетама (T_{1/2}) составляет приблизительно 9 часов. Общий плазменный клиренс бриварацетама у пациентов составляет 3,6 л/ч.

Линейность

Фармакокинетика пропорциональна дозе в диапазоне от 10 мг до, по крайней мере, 600 мг.

Лекарственные взаимодействия

Бриварацетам выводится по нескольким путям, включая экскрецию почками, не опосредованный изоферментами системы цитохрома P₄₅₀ гидролиз и опосредованное изоферментами системы цитохрома P₄₅₀ окисление. В исследованиях *in vitro* показано, что бриварацетам не является субстратом человеческого гликопротеина (P-gp), протеинов человека, отвечающих за множественную лекарственную резистентность (MRP₁ и MRP₂) и, вероятно, полипептидов-переносчиков органических анионов 1B1 (OATP1B1) и (OATP1B3).

Эксперименты *in vitro* показали, что биотрансформация бриварацетама существенно не зависит от ингибиторов изоферментов CYP (например, CYP1 A, 2C8, 2C9, 2D6 и 3A4).

В исследованиях *in vitro* показано, что бриварацетам не является ингибитором изоферментов CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6, 3A4 или транспортеров P-gp, BCRP, BSEP MRP2, MATE-K, MATE-1, OATP1B1, OATP1B3, OAT1 и OCT1 в концентрациях, сопоставимых с применяемыми в клинике. Также в исследованиях *in vitro* бриварацетам не индуцировал изофермент CYP1A2.

Особые группы пациентов

Лица пожилого возраста

В исследовании у пациентов пожилого возраста (в возрасте 65–79 лет, с клиренсом креатинина (КК) 53–98 мл/мин/1,73 м²), получавших бриварацетам в дозе 400 мг/сутки за 2 приёма, T_{1/2} препарата составил 7,9 часа и 9,3 часа в группах 65–75 лет и старше 75 лет, соответственно. В равновесном состоянии клиренс бриварацетама у пожилых пациентов был близким (0,76 мл/мин/кг) к клиренсу у здоровых молодых мужчин (0,83 мл/мин/кг).

Почечная недостаточность

У пациентов с тяжёлой почечной недостаточностью (КК <30 мл/мин/1,73 м², без потребности в гемодиализе) концентрация бриварацетама в плазме (определяемая по AUC) была умеренно повышена (на 21 %) по сравнению с аналогичным показателем у здоровых добровольцев. При этом, концентрации кислотных, гидроксильных и гидрокси-кислотных метаболитов повышались в 3, 4 и 21 раз, соответственно. Почечный клиренс указанных неактивных метаболитов

снижался в 10 раз. По результатам доклинических исследований безопасность гидроксикислотных метаболитов не вызывала опасений.

Фармакокинетику бриварацетама не изучали у пациентов, находящихся на гемодиализе.

Печёночная недостаточность

Фармакокинетическое исследование у пациентов с циррозом печени (А, В, С по Чайлд-Пью) выявило сопоставимое повышение экспозиции бриварацетама, независимо от степени выраженности заболевания (50 %, 57 % и 59 %), в сравнении с контрольной группой здоровых добровольцев.

Масса тела

Выявлено снижение равновесной концентрации бриварацетама в плазме крови на 40 % у пациентов с массой тела в диапазоне от 46 до 115 кг (такое различие в фармакокинетике бриварацетама расценено как клинически незначимое).

Пол

Клинически значимых различий в фармакокинетике бриварацетама у пациентов в зависимости от пола не выявлено.

Раса

Раса (европеоидная, монголоидная) не оказывала значимого влияния на параметры фармакокинетики бриварацетама, по результатам популяционного фармакокинетического моделирования у больных эпилепсией. Количество пациентов другого этнического происхождения было ограниченным.

Фармакокинетическое/фармакодинамическое взаимоотношение

Значение концентрации бриварацетама в плазме, составляющее 50 % от максимально эффективной концентрации (EC_{50}), соответствует 0,57 мг/л. Данная концентрация в плазме несколько превышает медиану значения экспозиции бриварацетама после приёма дозы 50 мг/сутки. Дальнейшее снижение частоты судорожных припадков отмечено при увеличении дозы до 100 мг/сутки, эффективность достигает плато при приёме препарата в дозе 200 мг/сутки.

Дети

В фармакокинетическом исследовании с 3-недельным периодом оценки и еженедельным фиксированным 3-ступенчатым титрованием с использованием перорального раствора бриварацетама были оценены 99 субъектов в возрасте от 1 месяца до 16 лет. Бриварацетам вводился в еженедельно увеличивающихся дозах приблизительно 1, 2 и 4 мг/кг/сутки. Все дозы корректировались в зависимости от массы тела и не превышали максимум 50, 100 и 200 мг/сутки. В конце периода оценки субъекты могли иметь право на включение в долгосрочное последующее исследование, продолжающееся на их последней полученной дозе (см. раздел 4.8). Было показано, что концентрации в плазме пропорциональны дозе во всех возрастных группах. Моделирование популяционной фармакокинетики проводилось на основе разрозненных данных о концентрации в плазме, собранных в 3-недельном исследовании ФК и продолжающемся последующим долгосрочном исследовании. В анализ были включены 232 ребенка с эпилепсией в возрасте от 2 месяцев до 17 лет. Анализ показал, что дозы 5 (масса тела 10–20 кг) и 4 мг/кг/сутки (масса тела 10–50 кг) обеспечивают ту же самую равновесную среднюю концентрацию в плазме, что и у взрослых, получающих 200 мг/сутки. Расчётный плазменный клиренс составил 0,96, 1,61, 2,18 и 3,19 л/ч для детей весом 10, 20, 30 и 50 кг соответственно. Для сравнения, плазменный клиренс был оценен в 3,58 л/ч у взрослых пациентов (масса тела

70 кг). В настоящее время клинические данные по новорожденным отсутствуют.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Ядро таблетки

Лактоза безводная

Кроскармеллоза натрия

Магния стеарат

Плёночная оболочка

Поливиниловый спирт

Макрогол

Тальк

Титана диоксид (E₁₇₁).

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из поливинилхлорида/поливинилиденхлорида (ПВХ/ПВДХ) и фольги алюминиевой.

По 3 или 6 контурных ячейковых упаковок вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

По 28 или 56 таблеток в банку полимерную из полиэтилена высокой плотности (HDPE), с крышкой с контролем первого вскрытия, содержащей влагопоглотитель или с крышкой без влагопоглотителя с влагопоглотителем в пакете.

По 1 банке вместе с листком-вкладышем 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 И ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

Российская Федерация

Общество с ограниченной ответственностью «Лайф Сайнсес ОХФК» (ООО «Лайф Сайнсес ОХФК»)

249033, Калужская область, г. Обнинск, ул. Горького, д. 4.

Тел.: +7 (495) 984-28-40

Факс: +7 (495) 984-28-41

Электронная почта: info@mirpharm.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

Общество с ограниченной ответственностью «Лайф Сайнсес ОХФК» (ООО «Лайф Сайнсес ОХФК»)

249033, Калужская область, г. Обнинск, ул. Горького, д. 4.

Тел.: +7 (495) 984-28-40

Факс: +7 (495) 984-28-41

Электронная почта: info@mirpharm.ru или pv@mirpharm.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первичной регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата МИРОБРИВЕЛ доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети Интернет: <http://www.eaeunion.org/>.