

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Леветирацетам Алкалоид, 250 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой
Леветирацетам Алкалоид, 500 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой
Леветирацетам Алкалоид, 750 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой
Леветирацетам Алкалоид, 1000 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: леветирацетам.

Леветирацетам Алкалоид, 250 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой
Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 250 мг леветирацетама.

Леветирацетам Алкалоид, 500 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой
Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 500 мг леветирацетама.

Леветирацетам Алкалоид, 750 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой
Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 750 мг леветирацетама.
Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: краситель желтый «солнечный закат» (E110) (см. раздел 4.4.).

Леветирацетам Алкалоид, 1000 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой
Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 1000 мг леветирацетама.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Леветирацетам Алкалоид, 250 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой
Овальные таблетки, покрытые пленочной оболочкой голубого цвета, с риской на одной стороне. Ядро таблеток на поперечном разрезе белого цвета.

Таблетку можно разделить на равные дозы.

Леветирацетам Алкалоид, 500 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой
Овальные таблетки, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета, с риской на одной стороне. Ядро таблеток на поперечном разрезе белого цвета.

Таблетку можно разделить на равные дозы.

Леветирацетам Алкалоид, 750 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Овальные таблетки, покрытые пленочной оболочкой оранжевого цвета, с риской на одной стороне. Ядро таблеток на поперечном разрезе белого цвета.

Таблетку можно разделить на равные дозы.

Леветирацетам Алкалоид, 1000 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Овальные таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, с риской на одной стороне. Ядро таблеток на поперечном разрезе белого цвета.

Таблетку можно разделить на равные дозы.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

Леветирацетам Алкалоид показан к применению у взрослых и подростков в возрасте от 16 лет с впервые установленным диагнозом эпилепсии в качестве монотерапии для лечения парциальных припадков с вторичной генерализацией или без таковой.

Леветирацетам Алкалоид показан к применению в качестве дополнительной терапии для лечения:

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

4.2 Режим дозирования и способ применения

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

Взрослые (18 лет и старше) и подростки (12–18 лет) с массой тела более 50 кг

Лечение следует начинать с суточной дозы 1000 мг, разделенной на 2 приема (по 500 мг два 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. Доза может быть увеличена до 500 мг два раза в сутки через две недели.

В зависимости от клинического ответа и переносимости леветирацетама суточная доза может быть увеличена до максимальной – 3000 мг, разделенной на 2 приема (по 1500 мг 2 раза в сутки). Дозу можно изменять, увеличивая или уменьшая дозу на 250 мг или 500 мг два раза в сутки каждые две-четыре 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).

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

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

КК для женщин можно рассчитать, умножив полученное значение на коэффициент 0,85. Затем КК корректируется с учетом площади поверхности тела (ППТ) по следующей формуле:

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

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
Пациенты с терминальной стадией почечной недостаточности, проходящие диализ ⁽¹⁾	–	От 500 до 1000 мг 1 раз в сутки ⁽²⁾

⁽¹⁾ В первый день лечения леветирацетамом рекомендуется прием насыщающей дозы 750 мг.

⁽²⁾ После диализа рекомендуется прием дополнительной дозы 250–500 мг.

Пациенты с нарушением функции печени легкой и средней степеней тяжести

Коррекция 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 менее 60 мл/мин/1,73 м² рекомендуется сокращение суточной дозы на 50%.

Дети

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

Лекарственная форма в виде таблеток не предназначена для применения у младенцев и детей в возрасте до 6 лет. Другие лекарственные формы являются предпочтительными формами выпуска для применения у данной группы пациентов. Кроме того, имеющиеся в продаже дозировки таблеток, не подходят для начального лечения детей с массой тела менее 25 кг, для пациентов, неспособных проглотить таблетку, а также для применения препарата

в дозах менее 250 мг. Во всех вышеперечисленных случаях, следует использовать другие лекарственные формы.

Все показания к применению

Дети (6–12 лет) и подростки (12–18 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. Следует применять минимальную эффективную дозу.

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

Применение в режиме монотерапии

Безопасность и эффективность леветирацетама у детей и подростков до 16 лет в режиме монотерапии не установлены.

Данные отсутствуют.

Применение в составе дополнительной терапии для детей (6–12 лет) и подростков (12–18 лет) с массой тела менее 50 кг

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 другой лекарственной форме.

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.

Для всех показаний см. выше подраздел «Взрослые (18 лет и старше) и подростки (12–18 лет) с массой тела более 50 кг».

Дети с почечной недостаточностью

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

Клиренс креатинина (мл/мин/1,73 м²) может быть оценен на основании определения сывороточного креатинина (мг/дл) для подростков и детей, используя следующую формулу (формула Шварца):

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

$k_s = 0,55$ у детей до 13 лет и у девочек-подростков;

$k_s = 0,7$ у подростков мужского пола.

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

Почечная недостаточность	КК (мл/мин/1,73 м ²)	Режим дозирования
		Дети (6–12 лет) и подростки (12–18 лет) с массой тела менее 50 кг

Норма	≥ 80	От 10 до 30 мг/кг (от 0,10 до 0,30 мл/кг) 2 раза в сутки
Легкая	50–79	От 10 до 20 мг/кг (от 0,10 до 0,20 мл/кг) 2 раза в сутки
Умеренная	30–49	От 5 до 15 мг/кг (от 0,05 до 0,15 мл/кг) 2 раза в сутки
Тяжелая	< 30	От 5 до 10 мг/кг (от 0,05 до 0,10 мл/кг) 2 раза в сутки
Пациенты с терминальной стадией почечной недостаточности, проходящие диализ	–	От 10 до 20 мг/кг (от 0,10 до 0,20 мл/кг) 1 раз в сутки ^{(1) (2)}

⁽¹⁾ В первый день лечения леветирацетамом рекомендуется 15 мг/кг насыщающей дозы.

⁽²⁾ После диализа рекомендуется поддерживающая доза от 5 до 10 мг/кг.

Досрочное завершение терапии

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 с массой тела 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 указывают на отсутствие влияния данного препарата 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.

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

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, следует принимать внутрь, запивая достаточным количеством жидкости, независимо от приема пищи.

Суточную дозу препарата следует разделить на два приема в одинаковой дозе.

После приема внутрь во рту может ощущаться горький привкус леветирацетама.

4.3 Противопоказания

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

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

Препарат Леветирацетам Алкалоид следует применять с осторожностью:

- пациентам пожилого возраста (старше 65 лет);
- при заболеваниях печени в стадии декомпенсации;
- при почечной недостаточности.

Особые указания

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 (см. раздел 4.2).

Острое поражение почек

Применение леветирацетама очень редко сопровождалось острым поражением почек, время до возникновения которого колебалось от нескольких дней до нескольких месяцев.

Количество форменных элементов крови

Случаи уменьшения количества форменных элементов крови (нейтропения, агранулоцитоз, лейкопения, тромбоцитопения и панцитопения) были описаны в связи с применением леветирацетама. Анализ крови с подсчетом форменных элементов крови рекомендован пациентам, у которых возникает сильная слабость, гипертермия, рецидивирующие инфекции или нарушения свертывания крови (раздел 4.8).

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 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 вызывать 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. Сообщалось о недостаточной эффективности или ухудшении течения судорожных припадков у пациентов с эпилепсией, связанной с мутациями альфа-субъединицы потенциал-зависимых натриевых каналов 8 типа (SCN8A).

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.

Нарушения со стороны иммунной системы (DRESS-синдром)

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 и токсический эпидермальный некролиз, 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 припадками. Важно 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.

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.

Вспомогательные вещества

Леветирацетам Алкалоид, 750 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, содержат краситель желтый «солнечный закат» (E110), который может вызывать аллергические реакции, противопоказан у детей.

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 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. Коррекция дозы не требуется.

Пробенецид

Показано, что пробенецид, блокатор канальцевой секреции (по 500 мг четыре раза в 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 клиренс метотрексата снижается, что в свою очередь, приводит к повышению концентрации метотрексата в крови до потенциально токсичных 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

Имеются отдельные сообщения 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.

Пища и алкоголь

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

Данные о взаимодействии леветирацетама с алкоголем отсутствуют.

Дети

Исследования взаимодействия проведены только у взрослых.

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом

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 плода. По мере возможности, предпочтение следует отдавать монотерапии, потому что терапия несколькими противоэпилептическими препаратами, в сравнении с монотерапией, может быть связана с повышенным риском врожденных пороков развития.

Беременность

Анализ значительного объема данных пострегистрационных исследований у беременных женщин принимавших леветирацетам в виде монотерапии (более 1800 женщин, среди которых более 1500 женщин принимали леветирацетам в течение 1-го триместра беременности), не подтвердил увеличение риска тяжелых аномалий развития. Имеются только ограниченные данные о неврологическом развитии детей, матери которых принимали леветирацетам в виде монотерапии в период беременности. Тем не менее, текущие эпидемиологические исследования (с участием около 100 детей) не предполагают повышенного риска нарушения или задержек нервно-психического развития у детей.

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 леветирацетама в плазме как и других противоэпилептических препаратов. Во время беременности отмечено снижение концентрации леветирацетама в плазме. Это снижение более выражено в течение 3-го триместра (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 лечении препаратом не рекомендуется. Однако, если лечение леветирацетамом необходимо в период грудного вскармливания, соотношение польза/риск лечения должно быть тщательно взвешено с учетом важности кормления грудью.

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

Леветирацетам оказывает незначительное или умеренное влияние на способность управлять транспортными средствами и работу с механизмами. Из-за возможных индивидуальных различий восприимчивости некоторые пациенты могут испытывать сонливость или другие симптомы, связанные с центральной нервной системой, особенно в начале лечения или после увеличения дозы. Поэтому таким пациентам рекомендуется соблюдать осторожность при выполнении задач, требующих определенных навыков, например, вождения транспортного средства или работы с механизмами. Пациентам рекомендуется воздержаться от вождения транспортного средства или работы с механизмами до тех пор, пока не будет установлено, что препарат не оказывает влияния на их способность выполнять эти действия.

Эпилепсия включена в Перечень медицинских противопоказаний к управлению транспортным средством в соответствии с Постановлением 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 реакций основан на анализе результатов плацебо-контролируемых клинических исследований, а также опыте пострегистрационного применения леветирацетама.

Наиболее часто встречающимися нежелательными реакциями были: назофарингит, сонливость, головная боль, усталость и головокружение.

Профиль безопасности леветирацетама в целом сходен для различных возрастных групп взрослых и детей.

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции перечислены ниже по системам и органам и частоте возникновения: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$).

Системно-органный класс	Частота			
	Очень часто	Часто	Нечасто	Редко
Инфекции и инвазии	Назофарингит			Инфекции
Нарушения со стороны крови			Тромбоцитопения, лейкопения	Панцитопения, нейтропения, агранулоцитоз

и лимфатической системы				
Нарушения со стороны иммунной системы				Лекарственная реакция с эозинофилией и системными проявлениями (DRESS-синдром), гиперчувствительность (включая ангионевротический отек и анафилаксию)
Нарушения метаболизма и питания		Анорексия	Снижение/увеличение массы тела	Гипонатриемия
Психические нарушения		Депрессия, враждебность/агрессивность, тревога, бессонница, нервозность/раздражительность	Попытки суицида, суицидальные намерения, психотические расстройства, поведенческие расстройства, галлюцинации, гневливость, спутанность сознания, эмоциональная лабильность/переменчивость настроения, возбуждение, панические атаки	Суицид, расстройство личности, нарушение мышления, бред, обсессивно-компульсивное расстройство

Нарушения со стороны нервной системы	Сонливость, головная боль	Судороги, нарушение равновесия, головокружение, летаргия, тремор	Амнезия, ухудшение памяти, нарушение координации/атаксия, парестезии, снижение концентрации внимания	Хореоатетоз, дискинезия, гиперкинезия, нарушение походки, энцефалопатия, аггравация судорог, злокачественный нейролептический синдром
Нарушения со стороны органа зрения			Диплопия, нечеткость зрения	
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта		Вертиго		
Нарушения со стороны сердца				Удлинённый интервал QT на электрокардиограмме
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения		Кашель		
Желудочно-кишечные нарушения		Боль в животе, диарея, диспепсия, рвота, тошнота		Панкреатит
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей			Изменение функциональных проб печени	Печеночная недостаточность, гепатит
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		Сыпь	Алоpecia, экзема, зуд	Токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, многоформная эритема

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани			Мышечная слабость, миалгия	Рабдомиолиз и увеличение уровня креатинфосфокиназы в крови
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей				Острая почечная недостаточность
Общие нарушения и реакции в месте введения		Астения/усталость		
Травмы, интоксикации и осложнения процедур			Случайные повреждения	

Описание отдельных нежелательных реакций

Риск анорексии выше при одновременном применении топирамата и леветирацетама.

В ряде случаев наблюдалось восстановление волосяного покрова после отмены леветирацетама.

В пострегистрационной практике наблюдались редкие случаи развития обсессивно-компульсивных расстройств (ОКР) у пациентов с сопутствующим ОКР или психическими расстройствами в анамнезе.

Угнетение костного мозга было зафиксировано в некоторых случаях панцитопении. Распространенность рабдомиолиза и увеличения уровня креатинфосфокиназы в крови, а также злокачественного нейрорептического синдрома 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 леветирацетам по безопасности не уступает плацебо, оценивались когнитивные и нейропсихологические эффекты леветирацетама у детей от 4 до 16 лет с парциальными приступами. Был сделан вывод, что леветирацетам не отличался от плацебо (не уступал ему) в

отношении изменений суммы баллов по разделам «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 Аченбаха (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

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская пл., д. 4, стр. 1

Тел.: +7 (800) 550 99 03

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

Сайт в информационно-коммуникационной сети «Интернет»: <https://roszdravnadzor.gov.ru>

Республика Армения

ГНКО «Центр экспертизы лекарств и медицинских технологий»

Адрес: 0051, г. Ереван, проспект Комитаса, 49/5

Тел.: (+374 10) 20-05-05, (+374 96) 22-05-05

Эл. почта: vigilance@pharm.am

Сайт в информационно-коммуникационной сети «Интернет»: <https://www.pharm.am>

Республика Казахстан

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Адрес: 010000, г. Астана, район Байконур, ул. А. Иманова, 13

Тел.: +7 (7172) 235 135

Эл. почта: farm@dari.kz

Сайт в информационно-коммуникационной сети «Интернет»: <https://www.ndda.kz>

4.9 Передозировка

Симптомы

Сонливость, ажитация, тревожность, агрессивность, угнетение сознания, угнетение дыхания и 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%.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противоэпилептические средства, другие противоэпилептические средства

Код АТХ: N03AX14

Фармакодинамика

Леветирацетам – действующее вещество препарата, 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 гамма-аминомасляная кислота (ГАМК)- 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 2A синаптических везикул, который, предположительно участвует в слиянии везикул и экзоцитозе нейротрансмиттеров. Леветирацетам и связанные аналоги различаются способом связывания с белком 2A синаптических везикул, которое коррелирует со степенью противоэпилептической защиты в аудиогенной модели эпилепсии у мышей. Этот факт позволяет предположить, что взаимодействие между леветирацетамом и белком 2A 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 проконвульсивного 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 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, 2000 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/сутки (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 менее 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 высвобождением; скорректированная абсолютная разница между курсами лечения составила 0,2% (95% доверительный интервал: -7,8 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).

При изучении данных реальной клинической практики, сопутствующие противоэpileптические препараты могли быть отменены у определенного 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 крайней 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, 1 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% пациентов не имели тонико-клонических припадков в течение, по крайней мере, 6 месяцев, и 31,5% пациентов не имели тонико-клонических припадков в течение, по крайней мере, одного года.

5.2 Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Леветирацетам обладает высокой растворимостью и проницаемостью. Его фармакокинетический профиль является линейным и характеризуется низкой внутрииндивидуальной и межиндивидуальной изменчивостью. 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 плазме крови (соотношение концентрации в слюне и 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 часа после перорального приема леветирацетама в дозе 1000 мг и при однократном приеме составляет 31 мкг/мл, после повторного приема (2 раза в сутки) – 43 мкг/мл. Равновесное состояние достигается через 2 суток при двукратном приеме 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. Основной путь метаболизма (24% от дозы) – ферментный гидролиз ацетамидной группы. Образование первичного метаболита *ucb* L057 происходит без участия изоферментов цитохрома P450 печени. Метаболит *ucb* L057 фармакологически неактивен.

Установлены также два второстепенных метаболита. Первый образуется при гидроксировании пирролидинового кольца (1,6% дозы), а второй – при раскрытии пирролидинового кольца (0,9% дозы). На долю других неидентифицированных компонентов приходится только 0,6% дозы.

Леветирацетам и его основной метаболит не подвергаются взаимному энантиомерному 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 оказывал влияния на глюкуронизацию валпроевой 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 час и не зависит от дозы, пути введения или частоты введения. Средняя величина общего клиренса составляет 0,96 мл/мин/кг. Основной путь выведения почками в среднем 95% от дозы (приблизительно 93% от дозы выводится в течение 48 часов). Выведение с калом составляет 0,3% от дозы.

Общий уровень выведения леветирацетама и его основного метаболита с мочой в течение первых 48 часов составляет 66% и 24% от дозы соответственно.

Почечный клиренс леветирацетама и *ucb* L057 составляет 0,6 и 4,2 мл/мин/кг, соответственно, что указывает на то, что леветирацетам выводится путем клубочковой фильтрации с последующей канальцевой реабсорбцией, а также что первичный метаболит леветирацетама также выводится посредством активной канальцевой секреции в дополнение к клубочковой фильтрации. Выведение леветирацетама коррелирует с клиренсом креатинина.

Лица пожилого возраста

У пожилых людей $T_{1/2}$ увеличивается на 40% и составляет 10–11 часов, что связано с нарушением функции почек в этой популяции (см. раздел 4.2).

Почечная недостаточность

Клиренс леветирацетама и его первичного метаболита коррелирует с клиренсом креатинина. Поэтому пациентам с почечной недостаточностью рекомендуется подбор дозы в зависимости от клиренса креатинина (см. раздел 4.2).

В терминальной стадии почечной недостаточности у взрослых пациентов $T_{1/2}$ составляет 25 часов в период между сеансами диализа и 3,1 часа во время диализа. В течение 4-часового сеанса диализа удаляется до 51% леветирацетама.

Печеночная недостаточность

У пациентов с легкой и средней степенью печеночной недостаточности значимых изменений клиренса леветирацетама не происходит. У большинства пациентов с тяжелой степенью печеночной недостаточности при сопутствующей почечной недостаточности клиренс леветирацетама снижается более чем на 50% (см. раздел 4.2).

Дети

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Леветирацетам Алкалоид, 250 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

кросповидон (тип В)

повидон К30

кремния диоксид коллоидный безводный

магния стеарат

Пленочная оболочка:

гипромеллоза

макрогол 400

титана диоксид (E171)

тальк

краситель лак алюминиевый на основе красителя индигокармин (E132)

Леветирацетам Алкалоид, 500 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

кросповидон (тип В)

повидон К30

кремния диоксид коллоидный безводный

магния стеарат

Пленочная оболочка:

гипромеллоза

макрогол 400
титана диоксид (E171)
тальк
краситель железа оксид желтый (E172)

Леветирацетам Алкалоид, 750 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

кросповидон (тип В)
повидон К30
кремния диоксид коллоидный безводный
магния стеарат
Пленочная оболочка:
гипромеллоза
макрогол 400
титана диоксид (E171)
тальк
краситель желтый «солнечный закат» (E110)
краситель железа оксид красный (E172)

Леветирацетам Алкалоид, 1000 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

кросповидон (тип В)
повидон К30
кремния диоксид коллоидный безводный
магния стеарат
Пленочная оболочка:
гипромеллоза
макрогол 400
титана диоксид (E171)
тальк

6.2 Несовместимость

Не применимо.

6.3 Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Препарат не требует специальных условий хранения.

6.5 Характер и содержание упаковки

Леветирацетам Алкалоид, 250 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

По 10 таблеток в блистер из алюминиевой фольги и пленки ПВХ/ПЭ/ПВДХ (поливинилхлорид/полиэтилен/поливинилиденхлорид).

3 блистера вместе с листком-вкладышем помещают в картонную пачку.

Леветирацетам Алкалоид, 500 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

По 10 таблеток в блистер из алюминиевой фольги и пленки ПВХ/ПЭ/ПВДХ (поливинилхлорид/полиэтилен/поливинилиденхлорид).

3 или 6 блистеров вместе с листком-вкладышем помещают в картонную пачку.

Леветирацетам Алкалоид, 750 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

По 10 таблеток в блистер из алюминиевой фольги и пленки ПВХ/ПЭ/ПВДХ (поливинилхлорид/полиэтилен/поливинилиденхлорид).

3 блистера вместе с листком-вкладышем помещают в картонную пачку.

Леветирацетам Алкалоид, 1000 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

По 10 таблеток в блистер из алюминиевой фольги и пленки ПВХ/ПЭ/ПВДХ (поливинилхлорид/полиэтилен/поливинилиденхлорид).

3 блистера вместе с листком-вкладышем помещают в картонную пачку.

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

Нет особых требований к утилизации.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Республика Северная Македония / Republic of North Macedonia

АЛКАЛОИД АД Скопье / ALKALOID AD Skopje

Бульвар Александар Македонски 12, 1000 Скопье / Blvd. Aleksandar Makedonski 12, 1000 Skopje

Тел.: + 389 2 310 40 00

Эл. почта: alkaloid@alkaloid.com.mk

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «АЛКАЛОИД-РУС»

115114, г. Москва, вн.тер.г. муниципальный округ Замоскворечье, ул. Летниковская, д. 2, стр. 1, этаж 10, помещ./ком. I/1a

Тел.: (495) 502-92-97

Эл. почта: infoAlk@alkaloid.com.mk

Республика Армения

АЛКАЛОИД АД Скопье

Бульвар Александар Македонски 12

1000 Скопье, Республика Северная Македония

Тел.: + 389 2 310 40 00

Эл. почта: alkaloid@alkaloid.com.mk

Республика Казахстан

ТОО «Adalan»

ул. Тимирязева 42, пав. 23, оф. 202, 050057, г. Алматы, Казахстан

Тел.: +7 (727) 269-54-59

Эл. почта: pv@adalan.kz

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Леветирацетам Алкалоид доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <https://eec.eaeunion.org/>