

## **Состав**

*действующее вещество:* леветирацетам;

1 таблетка содержит леветирацетама 500 мг;

*вспомогательные вещества:* целлюлоза микрокристаллическая, кополивидон, кросповидон, крахмал кукурузный кукурузный, магния стеарат, покрытие для нанесения оболочки Opadry II White (полиэтиленгликоль, поливиниловый спирт, тальк, титана диоксид (E 171)).

## **Лекарственная форма**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

*Основные физико-химические свойства:* таблетки круглой формы, с двояковыпуклой поверхностью, покрытые пленочной оболочкой белого цвета.

## **Фармакотерапевтическая группа**

Противоэпилептические средства. Леветирацетам. Код АТХ N03A X14.

## **Фармакодинамика**

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

*Механизм действия.*

Механизм действия леветирацетама недостаточно изучен. На основании проведенных исследований *in vitro* и *in vivo* предполагают, что леветирацетам не изменяет основные характеристики нервной клетки и нормальную нейротрансмиссию. Исследования *in vitro* показали, что леветирацетам влияет на внутринейронные уровни  $Ca^{2+}$  путем частичного подавления тока через  $Ca^{2+}$  каналы N-типа и снижение высвобождения  $Ca^{2+}$  с интранейрональных депо. Он также частично нивелирует угнетение ГАМК и глицин-регулируемого тока, обусловленное действием цинка и  $\beta$ -карболины. Кроме того, в ходе исследований *in vitro* леветирацетам связывался со специфическими участками в тканях мозга грызунов. Местом связывания является белок синаптических везикул 2A, участвующий в слиянии везикул и высвобождении нейротрансмиттеров. Родство (в ранговом порядке) леветирацетама и соответствующих аналогов с белком синаптических везикул 2A коррелировала с мощностью их противосудорожного

действия в моделях аудиогенных эпилепсии у мышей. Эти результаты позволяют предположить, что взаимодействие между леветирацетамом и белком синаптических везикул 2А может частично объяснять механизм противоэпилептического действия препарата.

#### *Фармакодинамические эффекты.*

Леветирацетам обеспечивает защиту от судорог в широком спектре моделей парциальных и первинногенерализованныхпадений у животных, не вызывая просудомного эффекта. Основным метаболит неактивен.

У человека активность препарата подтверждена как по парциальных, так и генерализованных эпилептических приступов (эпилептиформные проявления/фотопароксизмальная реакция), что свидетельствует о широком спектре фармакологического профиля леветирацетама.

#### **Фармакокинетика**

Леветирацетам характеризуется высокой растворимостью и проницаемостью. Фармакокинетика имеет линейный характер, не зависит от времени и характеризуется низкой меж- и интрасубъектной изменчивостью. После повторного применения препарата клиренс не меняется. Признаков влияния пола, расы или циркадного ритма на фармакокинетику не отмечалось. Профиль фармакокинетики был подобным у здоровых добровольцев и больных эпилепсией.

Благодаря полному и линейному всасыванию уровень препарата в плазме можно предсказать, исходя из пероральной дозы леветирацетама, выраженной в мг/кг массы тела. Поэтому отслеживать плазменные уровни леветирацетама нет необходимости.

У взрослых и детей отмечалась значительная корреляция между концентрацией препарата в слюне и плазме крови (соотношение концентраций в слюне/плазме колебалось от 1 до 1,7 после приема таблеток для перорального применения и через 4 часа после приема орального раствора).

#### *Взрослые и подростки.*

##### *Всасывание.*

Леветирацетам быстро всасывается после приема внутрь. Абсолютная пероральная биодоступность близка к 100%. Максимальная концентрация в плазме крови (C<sub>max</sub>) достигается через 1,3 часа после приема препарата. Равновесное состояние достигается через 2 дня применения препарата дважды в сутки. Максимальная концентрация (C<sub>max</sub>) обычно составляют 31 и 43 мкг/мл после разовой дозы 1000 мг и повторной дозы 1000 мг дважды в сутки

соответственно. Степень всасывания не зависит от дозы и не меняется под действием пищи.

#### *Распределение.*

Данных о распределении препарата в тканях человека нет. Ни леветирацетам, ни его основной метаболит значительным образом не связываются с белками плазмы крови (<10%). Объем распределения леветирацетама составляет от 0,5 до 0,7 л/кг, что примерно равно общему объему воды в организме.

#### *Метаболизм.*

Метаболизм леветирацетама у человека незначителен. Основным путем метаболизма (24% дозы) является ферментный гидролиз ацетамидной группы. Изоформы цитохрома P450 не участвуют в образовании основного метаболита - *ucb L057*. Гидролиз ацетамидной группы наблюдался в большом количестве тканей, включая клетки крови. Метаболит *ucb L057* фармакологически неактивен.

Также были определены два второстепенных метаболита. Один образующийся в результате гидроксилирования пирролидинового кольца (1,6% от дозы), второй - в результате размыкания пирролидинового кольца (0,9% от дозы).

Другие неопределенные компоненты составляли лишь 0,6% от дозы.

Взаимного преобразования энантиомеров леветирацетаа или его основного метаболита в условиях *in vivo* не наблюдалось.

В ходе исследований *in vitro* леветирацетам и его основной метаболит подавляли активность основных изоформ цитохрома P450 человека (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 и 1A2), глюкуронилтрансферазы (UGT1A1 и UGT1A6) и эпоксидгидроксилазы. Также леветирацетам не угнетает глюкуронизацию вальпроевой кислоты *in vitro*.

В культуре гепатоцитов человека леветирацетам проявлял слабое влияние или совсем не влиял на конъюгации CYP1A1/2, SULT1E1 или UGT1A1. Леветирацетам вызывал слабую индукцию CYP2B6 и CYP3A4. Данные *in vitro* и данные *in vivo* по взаимодействию с оральными контрацептивами, дигоксином и варфарином указывают на то, что в условиях *in vivo* значимой индукции ферментов не ожидается. Поэтому взаимодействие леветирацетама с другими веществами маловероятно.

#### *Вывод.*

Период полувыведения препарата из плазмы у взрослых составлял  $7 \pm 1$  час и не зависел от дозы, пути введения или повторного применения. Средний общий клиренс составлял 0,96 мл/мин/кг.

Основное количество препарата, в среднем 95% дозы, выводилась почками (примерно 93% дозы выводилось в течение 48 часов). С калом выводится лишь 0,3% дозы.

Кумулятивное выведение с мочой леветирацетама и его основного метаболита составило 66% и 24% от дозы соответственно в первые 48 часов. Почечный клиренс леветирацетама и *ucb L057* составляет 0,6 и 4,2 мл/мин/кг соответственно, что свидетельствует о выводе леветирацетама путем клубочковой фильтрации с последующей реабсорбцией в канальцах и основной метаболит также выводится путем активной канальцевой секреции в дополнение к клубочковой фильтрации. Вывод леветирацетама коррелирует с клиренсом креатинина.

#### *Пациенты пожилого возраста.*

У пациентов пожилого возраста период полувыведения увеличивается примерно на 40% (10-11 часов). Это связано с ухудшением функции почек у данной популяции (см. раздел «Способ применения и дозы»).

#### *Нарушение функции почек.*

Видимый общий клиренс леветирацетама и его основного метаболита коррелирует с клиренсом креатинина. Поэтому пациентам с умеренными и тяжелыми нарушениями функции почек рекомендуется корректировать поддерживающую дозу леветирацетама согласно клиренса креатинина (см. раздел «Способ применения и дозы»).

У пациентов с анурией в терминальной стадии болезни почек период полувыведения составляет приблизительно 25 и 3,1 часа соответственно в период между сеансами диализа и во время его проведения. В течение фракционного 4-часового сеанса диализа выводилось 51% леветирацетама.

#### *Нарушения функции печени.*

У пациентов с легким и умеренным нарушением функции печени соответствующих изменений клиренса леветирацетама не наблюдалось. У большинства пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени клиренс леветирацетама снижался на 50% из-за сопутствующее нарушение функции почек (см. Раздел «Способ применения и дозы»).

#### *Педиатрическая популяция.*

##### *Дети 4-12 лет.*

После приема разовой дозы (20 мг/кг) детям, больным эпилепсией (от 6 до 12 лет), период полувыведения леветирацетама составлял 6 часов. Видимый клиренс, откорректированный с учетом массы тела, был примерно на 30% выше,

чем у взрослых пациентов с эпилепсией. После повторного приема внутрь (20-60 мг/кг/сут) у больных эпилепсией детей (4-12 лет) леветирацетам всасывался быстро. Максимальная концентрация в плазме крови достигается через 0,5-1 ч после приема дозы. Максимальная концентрация и площадь зоны под кривой зависимости концентрации от времени росли линейно и зависели от дозы. Период полувыведения составляет приблизительно 5 часов; видимый общий клиренс - 1,1 мл/мин/кг.

## **Показания**

*Монотерапия (препарат первого выбора) при лечении:*

- парциальных припадков с вторичной генерализацией или без таковой у взрослых и детей старше 16 лет, у которых впервые диагностирована эпилепсия.

*Как дополнительная терапия при лечении:*

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

## **Противопоказания**

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

## **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий**

*Противоэпилептические препараты.*

Предрегистрационные данные, полученные в ходе клинических исследований, проведенных с участием взрослых пациентов, указывают на то, что леветирацетам не оказывает влияния на сывороточные концентрации других противоэпилептических препаратов (фенитоин, карбамазепин, вальпроевая кислота, фенобарбитал, ламотриджин, габапентин и примидон), а они в свою очередь не влияют на фармакокинетику леветирацетама.

Отсутствуют данные о клинически значимом взаимодействии лекарственного средства у пациентов детского возраста, как и у взрослых, получавших до 60 мг/кг/сут леветирацетама.

Ретроспективная оценка фармакокинетического взаимодействия у детей и подростков с эпилепсией (от 4 до 17 лет) подтвердила, что дополнительная терапия с пероральным применением леветирацетама не влияла на равновесные сывороточные концентрации одновременно применяемых карбамазепина и вальпроата. Однако данные свидетельствуют, что клиренс леветирацетама на 20% выше у детей, принимающих ферментиндуцированные противосудорожные средства.

Коррекция дозы не требуется.

#### *Пробенецид.*

Пробенецид (500 мг 4 раза в сутки) - препарат, блокирующий секрецию почечных канальцев, подавляет почечный клиренс основного метаболита, но не самого леветирацетама. Однако концентрации этого метаболита остаются низкими.

#### *Метотрексат.*

Сообщалось, что одновременное применение леветирацетама и метотрексата снижает клиренс метотрексата, что приводит к увеличению/продлению концентрации метотрексата в крови до потенциально токсичных уровней. Уровни метотрексата и леветирацетама в крови следует тщательно контролировать у пациентов, получающих лечение двумя препаратами одновременно.

#### *Пероральные контрацептивы и фармакокинетические взаимодействия с другими препаратами.*

Леветирацетам в суточной дозе 1000 мг не изменяет фармакокинетику пероральных противозачаточных средств (этинилэстрадиола и левоноргестрела) эндокринные показатели (уровни ЛГ и прогестерона) не менялись.

Леветирацетам в суточной дозе 2000 мг не изменяет фармакокинетику дигоксина и варфарина; значение ПВ оставались неизменными. Дигоксин, пероральные противозачаточные средства и варфарин, в свою очередь, не влияют на фармакокинетику леветирацетама при одновременном применении.

#### *Слабительные средства.*

В отдельных случаях сообщали о снижении эффективности леветирацетама при одновременном применении осмотического слабительного средства макрогол с пероральным леветирацетамом. Поэтому не следует принимать макрогол перорально в течение 1 часа до и в течение 1 часа после приема

леветирацетаму.

*Еда и алкоголь.*

Степень всасывания леветирацетама не зависит от приема пищи, но скорость всасывания несколько снижена в случае приема вместе с пищей. Нет данных о взаимодействии леветирацетама с алкоголем.

## **Особенности применения**

*Почечная недостаточность.*

Пациенты с почечной недостаточностью могут потребовать коррекции дозы леветирацетамка. Пациентам с тяжелыми нарушениями функции печени рекомендуется провести оценку функции почек перед тем, как определять дозу (см. раздел «Способ применения и дозы»).

*Острое поражение почек.*

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

*Общий анализ крови.*

Были описаны редкие случаи снижения количества клеток крови (нейтропения, агранулоцитоз, лейкопения, тромбоцитопения и панцитопения) в связи с применением леветирацетама - как правило, в начале лечения. Рекомендуется проводить полный анализ крови пациентам, у которых наблюдается значительная слабость, лихорадка, рецидивирующие инфекции или нарушения свертываемости крови (раздел «Побочные реакции»).

*Суицид.*

У пациентов, получавших лечение противоэпилептическими препаратами (в т. ч. леветирацетамом), отмечались случаи суицида, попыток суицида, суицидальных мыслей и поведения. Мета-анализ результатов рандомизированных плацебо-контролируемых испытаний противоэпилептических лекарственных средств показал некоторое увеличение риска возникновения суицидальных мыслей и поведения. Механизм возникновения такого риска не изучен. В связи с наличием такого риска состояние пациентов следует контролировать по признакам депрессии, суицидальных мыслей и поведения и при необходимости корректировать лечение. Пациентов (или их опекунов) следует предупредить о необходимости сообщать о любых симптомах депрессии, суицидальных мыслей и поведения своего врача.

*Ненормальное и агрессивное поведение.*

Леветирацетам может вызвать психотические симптомы и нарушения

поведения, включая раздражительность и агрессивность. Пациентам, получающим лечение леветирацетамом, следует контролировать на предмет развития психических признаков, свидетельствующих о важных изменениях настроения и/или личности. Если такое поведение замечено, следует рассмотреть возможность коррективы лечения или постепенную отмену лечения. Если рассматривают вопрос о прекращении см. раздел «Способ применения и дозы».

#### *Усиление судорг.*

Как и при применении любых противосудорожных средств, леветирацетам может приводить к усилению частоты и тяжести судорг. Об этом парадоксальный эффект в основном сообщали в течение первого месяца после начала применения леветирацетама или увеличения дозы, и он был обратимым после отмены препарата или уменьшения дозы. Пациентам необходимо рекомендовать немедленно обратиться к врачу в случае усиления судом.

#### *Удлинение интервала QT на ЭКГ.*

Известно, что во время постмаркетингового наблюдения сообщали о редких случаях удлинения интервала QT на ЭКГ. Леветирацетам следует применять с осторожностью пациентам с удлинением интервала QTс, пациентам, которые одновременно получали лекарства, влияющие на интервал QTс, или пациентам с уже имеющимися сердечными заболеваниями или электролитными нарушениями.

#### *Дети.*

Препарат в форме таблеток не пригоден для применения младенцам и детям до 6 лет.

Имеющиеся данные в отношении детей не свидетельствуют о существовании влияния на развитие и половое созревание. Однако долгосрочное влияние на способность к обучению, интеллект, развитие, эндокринные функции, половое созревание и репродуктивную функцию у детей остается неизвестным.

### **Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами**

Леветирацетам незначительно или умеренно влияет на способность управлять автотранспортом или работать с механизмами. Из-за возможной индивидуальной чувствительности некоторые пациенты могут отмечать сонливость, головокружение и другие симптомы, связанные с воздействием на центральную нервную систему, особенно в начале лечения или в процессе увеличения дозы. Поэтому таким пациентам следует соблюдать осторожность при выполнении



работ, требующих повышенной концентрации внимания, например при управлении автомобилем или работе с механизмами. Пациентам рекомендуется воздерживаться от управления транспортными средствами и работы с другими механизмами, пока не будет установлено, что их способность заниматься такой деятельностью не нарушена.

## **Применение в период беременности или кормления грудью**

### *Женщины репродуктивного возраста.*

Специальные рекомендации следует предоставить женщинам репродуктивного возраста. Лечение леветирацетамом следует пересмотреть, если женщина планирует беременность. Как и при применении всех противоэпилептических средств, следует избегать внезапной отмены леветирацетама, поскольку это может привести кпадению судорог, который может иметь серьезные последствия для женщины и нерожденного ребенка. По возможности следует отдавать предпочтение монотерапии, так как лечение несколькими противоэпилептическими средствами может быть связано с более высоким риском врожденных пороков, чем при применении монотерапии, в зависимости от комбинации препаратов.

### *Беременность.*

Известно, что большое количество постмаркетинговых данных, полученных от беременных женщин, принимавших леветирацетам (более 1800 женщин, среди которых 1500 женщин применяли препарат в течение первого триместра), не говорит о повышенном риске значительных врожденных пороков. Существует только ограниченное количество данных о развитии нервной системы детей, подвергшихся воздействию монотерапии препарата Левицитам in utero. Однако существующие эпидемиологические исследования (около 100 детей) не свидетельствуют о повышенном риске расстройств или задержки развития нервной системы. Леветирацетам не следует применять в период беременности, кроме случаев крайней необходимости, а также женщинам репродуктивного возраста, не использующие контрацепцию. Физиологические изменения в период беременности могут изменять концентрацию леветирацетама. В период беременности наблюдалось снижение плазменной концентрации леветирацетама. Такое снижение наиболее выраженное в III триместре (до 60% от начальной концентрации до беременности). Следует обеспечить надлежащий клинический надзор за беременными женщинами, которые получают леветирацетам.

### *Кормление грудью.*

Леветирацетам проникает в грудное молоко, поэтому кормление грудью не рекомендуется. Если же леветирацетам необходимо применять в период

кормления грудью, необходимо взвесить пользу и риск лечения, а также важность кормления грудью.

#### *Влияние на репродуктивную функцию.*

Не выявлено влияния на репродуктивную функцию в исследованиях на животных.

Потенциальный риск для человека неизвестен, потому что нет доступных клинических данных.

### **Способ применения и дозы**

Таблетки принимать внутрь, запивая их достаточным количеством жидкости, независимо от приема пищи. Суточную дозу разделить на 2 одинаковых приема.

#### Монотерапия.

##### *Взрослые и подростки в возрасте от 16 лет.*

Монотерапии взрослых и детей старше 16 лет следует начинать с рекомендуемой дозы 500 мг/сут (250 мг 2 раза в сутки) с последующим повышением дозы до 1000 мг/сутки (до 500 мг 2 раза в сутки) через 2 недели. Возможно повышение дозы на 500 мг/сут (на 250 мг 2 раза в сутки) каждые 2 недели, в зависимости от клинического эффекта. Максимальная суточная доза составляет 3000 мг/сутки (1500 мг 2 раза в сутки).

##### *Дети и подростки в возрасте до 16 лет.*

Безопасность и эффективность применения препарата Левицитам детям и подросткам до 16 лет в качестве монотерапии не установлены. Данные отсутствуют.

#### Дополнительная терапия.

##### *Дополнительная терапия взрослым ( $\geq 18$ лет) и подросткам (в возрасте от 12 до 17 лет) с массой тела от 50 кг.*

Взрослым и детям старше 12 лет с массой тела более 50 кг лечение следует начинать с дозы 1000 мг/сут (500 мг 2 раза в сутки). Это начальная доза назначается в первый день лечения. В зависимости от клинической картины и переносимости препарата суточную дозу можно увеличить до максимальной 3000 мг/сутки (1500 мг 2 раза в сутки). Изменять дозу на 1000 мг/сут (500 мг 2 раза в сутки) можно каждые 2-4 недели.

##### *Дополнительная терапия детям от 6 лет и подросткам (в возрасте от 12 до 17 лет) с массой тела менее 50 кг.*

Врач должен назначить наиболее подходящую лекарственную форму, способ применения и количество приемов препарата в зависимости от массы тела и дозы.

Детям старше 6 лет оральный раствор Левицитам следует применять для дозирования до 250 мг, для доз, не кратен 250 мг, когда рекомендуемую дозировку невозможно получить приемом нескольких таблеток, а также для пациентов, которые не могут проглотить таблетки.

Следует применять минимальную эффективную дозу. Начальная доза для ребенка или подростка с массой тела 25 кг должна составлять 250 мг два раза в сутки, максимальная доза - 750 мг дважды в сутки.

Детям с массой тела более 50 кг дозы назначать по схеме, приведенной для взрослых.

*Вспомогательная терапия младенцам в возрасте от 1 до 6 месяцев.*

Младенцам применять препарат в форме орального раствора.

*Прекращения лечения.*

В случае необходимости отмены препарата отлучение рекомендуется проводить постепенно (например, для взрослых и подростков с массой тела 50 кг и более - уменьшать дозу 500 мг 2 раза в сутки каждые 2-4 недели, для детей и подростков с массой тела менее 50 кг - уменьшать разовую дозу следует не более чем на 10 мг/кг 2 раза в сутки каждые 2 недели).

*Особые группы пациентов.*

*Пациенты пожилого возраста (от 65 лет).*

Коррекция дозы рекомендуется пациентам пожилого возраста с нарушениями функции почек (см. раздел «Почечная недостаточность»).

*Почечная недостаточность.*

Суточная доза должна быть индивидуально скорректирована в соответствии с состоянием функции почек.

*Для корректировки дозы взрослым использовать приведенную ниже таблицу.*

Для корректировки дозы по таблице необходимо определить уровень клиренса креатинина (КК) в мл/мин.

УК для взрослых и подростков с массой тела более 50 кг можно рассчитать, исходя из концентрации сывороточного креатинина, по формуле:

$$\text{КК (мл/мин)} = \frac{[140 - \text{возраст (в годах)}] \times \text{масса тела (кг)}}{72 \times \text{креатинин сыворотки крови (мг/дл)}} \times 0,85 \text{ (для женщин)}$$

Потом КК корректировать в соответствии с площадью поверхности тела (ППТ), как показано ниже:

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

Рекомендации по коррекции дозы для взрослых пациентов и подростков с массой тела 50 кг

и больше с нарушениями функции почек.

Таблица 1

| Степень тяжести почечной недостаточности                 | Клиренс креатинина (мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> ) | Режим дозирования                 |
|----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|-----------------------------------|
| Нормальная функция почек                                 | ≥80                                              | от 500 до 1 500 мг 2 раза в сутки |
| Легкая степень                                           | 50-79                                            | от 500 до 1000 мг 2 раза в сутки  |
| Средняя степень                                          | 30-49                                            | от 250 до 750 мг 2 раза в сутки   |
| Тяжёлая степень                                          | <30                                              | от 250 до 500 мг 2 раза в сутки   |
| Терминальная стадия (пациенты, находящиеся на диализе *) | -                                                | от 500 до 1000 мг 1 раз в сутки** |

\* В первый день лечения рекомендуется прием нагрузочной дозы 750 мг.

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

Для детей с почечной недостаточностью дозу леветирацетама необходимо корректировать в соответствии с почечной функцией, поскольку клиренс леветирацетама связан с почками. Эта рекомендация основывается на исследовании с участием взрослых пациентов с нарушением функции почек. Для подростков, детей и младенцев УК в мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> можно рассчитать, исходя из концентрации креатинина в сыворотке крови (мг / дл), применяя следующую формулу (формула Шварца):

$$\text{Рост (см)} \times k_s$$

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

У детей в возрасте до 13 лет и подростков-девочек  $k_s = 0,55$ ; у подростков-мальчиков  $k_s = 0,7$ .

Рекомендации по коррекции дозы для детей (в возрасте до 6 лет) и подростков с нарушением функции почек с массой тела менее 50 кг

Таблица 2

| Степень тяжести почечной недостаточности               | Клиренс креатинина (мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> ) | Дети в возрасте от 6 лет и подростки с массой тела менее 50 кг(1) |
|--------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| Нормальная функция почек                               | $\geq 80$                                        | 10-30 мг/кг (0,10-0,30 мл/кг) 2 раза в сутки                      |
| Легкая степень                                         | 50-79                                            | 10-20 мг/кг (0,10-0,20 мл/кг) 2 раза в сутки                      |
| Средняя степень                                        | 30-49                                            | 5-15 мг/кг (0,05-0,15 мл/кг) 2 раза в сутки                       |
| Тяжёлая степень                                        | $< 30$                                           | 5-10 мг/кг (0,05-0,10 мл/кг) 2 раза в сутки                       |
| Терминальная стадия (пациенты, находящиеся на диализе) | -                                                | 10-20 мг/кг (0,10-0,20 мл/кг) 1 раз в сутки (2)(3)                |

(1) Для дозировку до 250 мг, для доз, не кратен 250 мг, когда рекомендуемая дозировка невозможно получить приемом нескольких таблеток, а также для пациентов, которые не могут проглотить таблетки, следует применять оральный раствор Левицитам.

(2) В первый день лечения рекомендуется применять нагрузочную дозу леветирацетаму 15 мг/кг.

(3) После диализа рекомендуется применять дополнительную дозу 5-10 мг/кг.

#### *Печеночная недостаточность.*

Для пациентов со слабым и умеренным нарушением функции печени коррекция дозы не требуется. У пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени клиренс креатинина может не в полной мере отражать степень почечной недостаточности. Поэтому для пациентов с клиренсом креатинина  $<60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> суточную поддерживающую дозу рекомендуется уменьшить на 50%.

#### *Дети.*

Врач должен назначать наиболее подходящую лекарственную форму, дозировку и форму выпуска, в зависимости от возраста, массы тела и дозы.

Препарат в форме таблеток не рекомендуется для применения у детей в возрасте до 6 лет. Этой группе пациентов желательно применять препарат Левицитам в форме орального раствора. Кроме того, имеющиеся дозирования таблеток не подходят для начального лечения детей с массой тела до 25 кг, для пациентов, которые не могут проглотить таблетки, или для применения доз до 250 мг. Во всех вышеприведенных случаях лечение следует начинать препаратом Левицитам, оральный раствор.

### **Дети**

Препарат в форме таблеток не рекомендуется для применения у детей в возрасте до 6 лет. Препарат Левицитам, оральный раствор, следует применять младенцам в возрасте от 1 месяца и детям до 6 лет.

### **Передозировка**

#### *Симптомы.*

При передозировке препаратом наблюдались сонливость, возбуждение, агрессия, угнетение дыхания, спутанность сознания, кома.

#### *Лечение.*

В случае острой передозировки необходимо промыть желудок или вызвать рвоту. Специального антидота нет. Если необходимо, проводится симптоматическое

лечение в т. ч. с использованием гемодиализа (выводится до 60% леветирацетама и 74% первичного метаболита).

**Побочные реакции**

Чаще всего сообщали о таких побочных реакциях как назофарингит, сонливость, головная боль, повышенная утомляемость и головокружение. Профиль побочных явлений, приводится, основывается на обобщающем анализе данных плацебо-контролируемых клинических испытаний, в которых в общей сложности приняли участие 3416 пациентов, получавших леветирацетам. Эти данные дополняются использованием леветирацетама в соответствующих расширенных открытых исследованиях, а также постмаркетинговый опытом. Профиль безопасности леветирацетама, как правило, похож в разных возрастных группах (взрослые и дети) при применении по разным установленным показаниям.

Побочные реакции, о которых сообщали в клинических исследованиях (относительно взрослых, подростков, детей и младенцев в возрасте от 1 месяца) и в течение постмаркетингового периода, указанные в следующей таблице по системе классификации органов и систем с определением их частоты. Частота определяется следующим образом: очень часто ( $\geq 1/10$ ); часто ( $\geq 1/100$  до  $<1/10$ ); нечасто ( $\geq 1/1000$  до  $<1/100$ ); редко ( $\geq 1/10000$  до  $<1/1000$ ) и очень редко ( $<1/10000$ ).

| Классы систем органов по MedDRA          | Группы по частоте |       |                               |                                  |
|------------------------------------------|-------------------|-------|-------------------------------|----------------------------------|
|                                          | Очень часто       | Часто | Нечасто                       | Редко                            |
| Инфекции и инвазии                       | Назофарингит      |       |                               | Инфекци.                         |
| Со стороны крови и лимфатической системы |                   |       | Тромбоцитопения<br>лейкопения | Панцитоп<br>нейтропе<br>агрануло |

|                             |  |                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                        |
|-----------------------------|--|------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Со стороны иммунной системы |  |                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                   | Реакция на лекарственное средство эозинофилический системный проявления (DRESS), гиперчувствительность (включая ангионевротический отек и анафилаксия) |
| Со стороны метаболизма      |  | Анорексия                                                                                | Снижение массы тела, увеличение массы тела                                                                                                                                                                        | Гипонатриемия                                                                                                                                          |
| Психические расстройства    |  | Депрессия, враждебность/агрессия, тревожность, бессонница, нервозность/раздражительность | Попытки самоубийства, суицидальные мысли, психотические расстройства, аномальное поведение, галлюцинации, гнев, спутанность сознания, панические атаки, аффективная лабильность/изменения настроения, возбуждение | Суицид, расстройства личности, мышления                                                                                                                |



|                                                          |                           |                                                                  |                                                                                               |                                                                                    |
|----------------------------------------------------------|---------------------------|------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
| Со стороны нервной системы                               | Сонливость, головная боль | Судороги, нарушение равновесия, головокружение, летаргия, тремор | Амнезия, нарушение памяти, нарушение координации / атаксия, парестезии, расстройства внимания | Хореоатетоз, дискинезы, гиперкинезы, нарушения энцефалопатии, усиление             |
| Со стороны органов зрения                                |                           |                                                                  | Диплопия, нечеткость зрения                                                                   |                                                                                    |
| Со стороны органов слуха и равновесия                    |                           | Вертиго                                                          |                                                                                               |                                                                                    |
| Со стороны сердца                                        |                           |                                                                  |                                                                                               | Удлинение QT на ЭКГ                                                                |
| Со стороны органов дыхания, грудной клетки и средостения |                           | Кашель                                                           |                                                                                               |                                                                                    |
| Со стороны желудочно-кишечного тракта                    |                           | Боль в животе, диарея, диспепсия, тошнота, рвота                 |                                                                                               | Панкреатит                                                                         |
| Гепатобилиарной системы                                  |                           |                                                                  | Отклонение от нормы результатов печеночных проб                                               | Печеночная недостаточность, гепатит                                                |
| Со стороны почек и мочевыделительной системы             |                           |                                                                  |                                                                                               | Острое поражение почек                                                             |
| Со стороны кожи и подкожной клетчатки                    |                           | Сыпь                                                             | Алопеция, экзема, зуд                                                                         | Токсический эпидермальный некролиз, Стивенс-Джонсон синдром, мультиформная эритема |

|                                                           |  |                                 |                            |                                            |
|-----------------------------------------------------------|--|---------------------------------|----------------------------|--------------------------------------------|
| Со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани |  |                                 | Мышечная слабость, миалгия | Рабдомиолиз, повышение креатинина в крови* |
| Общие нарушения и реакции в месте введения                |  | Астения/повышенная утомляемость |                            |                                            |
| Травмы, отравления и осложнения процедур                  |  |                                 | Травмы                     |                                            |

\* Распространенность значительно выше у японцев по сравнению с пациентами не японского происхождения.

Редко случаи энцефалопатии, которая возникала после применения леветирацетаму. Эти побочные эффекты, как правило, возникали в начале лечения (от нескольких дней до нескольких месяцев) и были обратимыми после прекращения лечения.

Описание отдельных побочных реакций.

Риск анорексии возрастает при одновременном применении леветирацетаму с топираматом. При проявлениях алопеции в некоторых случаях отмечалось восстановление волосяного покрова после отмены леветирацетаму.

При проявлениях панцитопенией в некоторых случаях наблюдалось угнетение костного мозга.

### *Дети.*

Известно, что среди пациентов в возрасте от 1 месяца до 4 лет вообще 190 пациентов получали лечение леветирацетамом в ходе плацебо-контролируемых и открытых дополнительных исследований. 60 из этих пациентов получали лечение леветирацетамом в ходе плацебо-контролируемых исследований. Среди пациентов в возрасте 4-16 лет в общем 645 пациентов получали лечение леветирацетамом в ходе плацебо-контролируемых и открытых дополнительных исследований. 233 из этих пациентов получали лечение леветирацетамом в ходе плацебо-контролируемых исследований. В обоих указанных возрастных группах эти данные дополнены данными по применению леветирацетаму в послерегистрационный период.

Кроме того, в ходе послерегистрационного исследования безопасности лечения леветирацетамом получало 101 младенец в возрасте до 12 месяцев. Новых данных по безопасности применения леветирацетаму младенцам с эпилепсией в возрасте до 12 месяцев получено не было.

Профиль побочных реакций леветирацетама целом похож в разных возрастных группах и при всех утвержденных показаниях эпилепсии. Результаты безопасности применения препарата у детей, полученные в ходе плацебо-контролируемых клинических исследований, соответствовали профилю безопасности леветирацетаму у взрослых, кроме побочных реакций со стороны поведения и психики, которые у детей были частыми, чем у взрослых. У детей и подростков в возрасте от 4 до 16 лет рвота (очень часто, 11,2%), возбуждение (часто, 3,4%), изменение настроения (часто, 2,1%), аффективная лабильность (часто, 1,7 %), агрессия (часто, 8,2%), аномальное поведение (часто, 5,6%) и летаргия (часто, 3,9%) наблюдались с большей частотой, чем в других возрастных группах или в общем профиле безопасности. У младенцев и детей в возрасте от 1 месяца до 4 лет раздражительность (очень часто, 11,7%) и

нарушение координации (часто, 3,3%) наблюдались с большей частотой, чем в других возрастных группах или в общем профиле безопасности.

Известно, что в исследовании по безопасности для детей, которое проводилось с целью доказать не ниже эффективность препарата по сравнению с активным контролем, оценивалось влияние леветирацетаму на когнитивные и нейropsychологические показатели у детей в возрасте от 4 до 16 лет с парциальными приступами. Леветирацетам не отличался (не был менее эффективным) от плацебо по изменению от исходного уровня внимания и памяти по шкале Leiter-R, суммарного показателя проверки памяти в популяции в соответствии с протоколом. Результаты, связанные с поведенческими и эмоциональными функциями, указывали на усиление у пациентов, леченных леветирацетамом, агрессивного поведения, которая определялась стандартизировано и систематически, с использованием валидизованных средств (CBCL - Achenbach Child Behavior Checklist - Контрольный список детского поведения Ахенбаха). Сообщалось, что у пациентов, получавших леветирацетам в ходе исследования последующего наблюдения, в среднем не наблюдалось ухудшение поведенческих и эмоциональных функций; в частности показатели агрессивного поведения ни были хуже начальный уровень.

### **Срок годности**

3 года.

### **Условия хранения**

Хранить в недоступном для детей месте, в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 ° C.

### **Упаковка**

По 10 таблеток в блистере, по 6 блистеров в картонной пачке.

### **Категория отпуска**

По рецепту.

### **Производитель**

ООО «Фарма Старт».

**Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности**

Украина, 03124, г. Киев, бул. Вацлава Гавела, 8.

**Источник инструкции**

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).