МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-003115 - 230715
СОГЛАСОВАНО

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Зеницетам®

Регистрационный номер:

Торговое название препарата: Зеницетам®

Международное непатентованное название: леветирацетам

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

СОСТАВ

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 250 мг

активное вещество: леветирацетам – 250,0 мг;

вспомогательные вещества: повидон 30 – 9,1 мг, кроскармеллоза натрия – 4,8 мг, кремния диоксид коллоидный – 1,4 мг, натрия стеарилфумарат – 2,8 мг;

пленочная оболочка: гипромеллоза 2910/5 – 5,10 мг, макрогол 6000 – 0,51 мг, тальк – 2,046 мг, титана диоксид – 0,87 мг, симетикона эмульсия (вода 67,4 %, симетикон 30,0 %, метилцеллюлоза 2,5 %, сорбиновая кислота 0,1%) – 0,087 мг, индигокармин – 0,09 мг.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 500 мг

активное вещество: леветирацетам – 500,0 мг;

вспомогательные вещества: повидон 30 – 18,2 мг, кроскармеллоза натрия – 9,6 мг, кремния диоксид коллоидный – 2,8 мг, натрия стеарилфумарат – 5,6 мг;

пленочная оболочка: гипромеллоза 2910/5 – 10,2 мг, макрогол 6000 – 1,02 мг, тальк – 4,18 мг, титана диоксид – 1,74 мг, симетикона эмульсия (вода 67,4 %, симетикон 30,0 %, метилцеллюлоза 2,5 %, сорбиновая кислота 0,1%) – 0,17 мг, краситель железа оксид желтый – 0,09 мг.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 750 мг

активное вещество: леветирацетам – 750,0 мг;

вспомогательные вещества: повидон 30 – 27,3 м, кроскармеллоза натрия – 14,4 мг, кремния диоксид коллоидный – 4,2 мг, натрия стеарилфумарат – 8,4 мг;

пленочная оболочка: гипромеллоза 2910/5 – 15,3 мг, макрогол 6000 – 1,53 мг, тальк – 6,29 мг, титана диоксид – 2,61 мг, симетикона эмульсия (вода 67,4 %, симетикон 30,0 %, метилцеллюлоза 2,5 %, сорбиновая кислота 0,1%) – 0,26 мг, краситель железа оксид

желтый – 0,037 мг, краситель железа оксид красный – 0,073 мг.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 1000 мг

активное вещество: леветирацетам – 1000,0 мг;

вспомогательные вещества: повидон 30 – 36,4 мг, кроскармеллоза натрия – 19,2 мг, кремния диоксид коллоидный – 5,6 мг, натрия стеарилфумарат – 11,2 мг;

пленочная оболочка: гипромеллоза 2910/5 – 20,40 мг, макрогол 6000 – 2,04 мг, тальк – 8,53 мг, титана диоксид – 3,48 мг, симетикона эмульсия (вода 67,4 %, симетикон 30,0 %, метилцеллюлоза 2,5 %, сорбиновая кислота 0,1%) – 0,35 мг.

ОПИСАНИЕ

Таблетки 250 мг: продолговатые таблетки голубого цвета, покрытые пленочной оболочкой, с риской на обеих сторонах.

Таблетки 500 мг: продолговатые таблетки от светло-желтого до желтого цвета, покрытые пленочной оболочкой, с риской на обеих сторонах.

Таблетки 750 мг: продолговатые таблетки от розового до оранжевого цвета, покрытые пленочной оболочкой, с риской на обеих сторонах.

Таблетки 1000 мг: продолговатые таблетки белого или почти белого цвета, покрытые пленочной оболочкой, с риской на обеих сторонах.

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА

Противоэпилептическое средство.

Код АТХ: N03AX14

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакодинамика

Леветирацетам – активное вещество препарата Зеницетам®, является производным пирролидона (S-энантиомер α-этил-2-оксо-1-пирролидин ацетамида), по химической структуре отличается от известных противоэпилептических лекарственных средств. Механизм действия леветирацетама до конца не изучен, но очевидно, что он отличается от механизма действия остальных противоэпилептических препаратов. Эксперименты *in vitro* и *in vivo* свидетельствуют о том, что леветирацетам не вызывает нарушения основных характеристик клеток и нормальной передачи нервных импульсов.

В исследованиях *in vitro* было показано, что леветирацетам влияет на концентрацию Ca^{2+} внутри нейронов путем частичного ингибирования кальциевых каналов типа N и уменьшения высвобождения Ca^{2+} из нейронов. Кроме того, препарат частично

нейтрализует ингибиторный эффект цинка и бета-карболинов на ГАМК- и глицин-зависимые потоки ионов. Кроме того, в исследованиях *in vitro* было показано, что леветирацетам связывается со специфическим центром головного мозга грызунов. Этот центр связывания является белком синаптических пузырьков А2, отвечающим за слияние пузырьков и высвобождение нейромедиаторов. Леветирацетам и его аналоги обладают выраженной аффинностью к белку синаптических пузырьков А2, коррелирующей с их противосудорожной активностью в модели аудиогенной эпилепсии у мышей. Эти данные свидетельствуют о том, что взаимодействие между леветирацетамом и белком синаптических пузырьков А2, по-видимому, вносит вклад в противоэпилептический механизм действия этого препарата.

Леветирацетам обеспечивает защиту от судорожных припадков в различных моделях парциальных и первично генерализованных судорожных припадков у животных, не оказывая при этом просудорожного эффекта. Его основной метаболит не обладает активностью. У человека активность препарата как при парциальных, так и при генерализованных эпилептических припадках (эпилептиформных разрядах/фотопароксизмальном ответе) подтвердила широкий профиль фармакологической активности леветирацетама.

Клиническая эффективность и безопасность

Вспомогательная терапия парциальных припадков с вторичной генерализацией или без таковой у взрослых, подростков, детей и младенцев в возрасте от 1 месяца, больных эпилепсией.

Эффективность леветирацетама у взрослых пациентов была продемонстрирована в трех двойных слепых, плацебо-контролируемых исследованиях при использовании в дозах 1000, 2000 и 3000 мг/сут, разделенных на 2 приема; длительность терапии при этом составляла до 18 недель. В анализе объединенных данных доли пациентов, достигших снижения частоты парциальных припадков в неделю на 50 % от исходного уровня и более при использовании постоянных доз (12/14 недель) составили 27,7 %, 31,6 % и 41,3 % пациентов, получавших леветирацетам в дозах 1000, 2000 и 3000 мг/сут соответственно и 12,6 % пациентов, получавших плацебо.

Применение в педиатрической популяции

Эффективность леветирацетама у детей (в возрасте от 4 до 16 лет) была установлена в двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании, включавшем 198 пациентов, которые получали препарат в течение 14 недель. В данном исследовании пациенты получали леветирацетам в фиксированной дозе 60 мг/кг в сутки (разделенной на 2 приема).

У 44,6 % пациентов, получавших леветирацетам, и 19,6 % пациентов, получавших плацебо, отмечалось снижение частоты парциальных припадков в неделю на 50 % от исходного уровня или более. При продолжении терапии препаратом в течение длительного времени было показано, что у 11,4 % пациентов не отмечалось судорог в течение минимум 6 месяцев, у 7,2 % - в течение минимум 1 года.

Эффективность леветирацетама у детей (в возрасте от 1 месяца до 4 лет) была установлена в двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании, включавшем 116 пациентов, которые получали препарат в течение 5 дней. В данном исследовании пациентам назначались суточные дозы раствора для применения внутрь 20 мг/кг, 25 мг/кг, 40 мг/кг или 50 мг/кг в сутки на основании схемы титрования в зависимости от возраста. В данном исследовании использовались доза 20 мг/кг/сут с повышением до 40 мг/кг/сут для младенцев в возрасте от 1 до 6 месяцев и доза 25 мг/кг/сут с повышением до 50 мг/кг/сут для младенцев и детей в возрасте от 6 месяцев до 4 лет. Общая суточная доза вводилась в два приема.

Первичная мера эффективности представляла собой частоту ответа (процент пациентов со снижением средней суточной частоты судорожных припадков от исходного уровня на 50 % и выше), оцениваемую замаскированным способом центральным учреждением по 48-часовой видео ЭЭГ. Анализ эффективности включал 109 пациентов, имевших по меньшей мере 24 часа видео ЭЭГ в исходном и оцениваемом периодах. 43,6 % пациентов, получавших лечение леветирацетамом и 19,6 % пациентов, получавших плацебо были расценены как ответившие на лечение. Результаты согласуются по возрастной группе. При продолжении терапии препаратом в течение длительного времени было показано, что у 8,6 % пациентов не отмечалось судорог в течение минимум 6 месяцев, у 7,8 % - в течение минимум 1 года.

Монотерапия для лечения парциальных судорожных припадков (с вторичной генерализаций и без таковой) у пациентов в возрасте 16 лет и старше с впервые выявленной эпилепсией.

Эффективность леветирацетама в качестве монотерапии была установлена в двойном слепом исследовании с параллельными группами, предназначенном для демонстрации не меньшей эффективности в сравнении с карбамазепином в лекарственной форме с контролируемым высвобождением (CR); в исследование было включено 576 пациентов в возрасте от 16 лет и старше с впервые или недавно диагностированной эпилепсией. У пациентов должны были отмечаться только парциальные судорожные припадки (без проведения провокации) или генерализованные тонико-клонические судороги. Пациенты были рандомизированы для приема карбамазепина CR (в дозе от 400 мг/сут до

1200 мг/сут) или леветирацетама (в дозе от 1000 мг/сут до 3000 мг/сут); длительность терапии составляла до 121 недели (в зависимости от ответа на лечение).

Отсутствие судорожных припадков в течение 6 месяцев отмечалось у 73,0 % пациентов, получавших леветирацетам, и 72,8 % пациентов, получавших карбамазепин CR; скорректированное абсолютное различие между препаратами составило 0,2 % (95%-ный доверительный интервал: 7,8-8,2). Более половины пациентов демонстрировали отсутствие судорожных припадков в течение 12 месяцев (56,6 % и 58,5 % пациентов, получавших леветирацетам и карбамазепин CR соответственно).

В исследовании, отражающем условия клинической практики, сопутствующий противоэпилептический препарат можно было отменить лишь у ограниченного числа пациентов, демонстрирующих ответ на вспомогательную терапию леветирацетамом (36 взрослых пациентов из 69).

Вспомогательная терапия миоклонических судорожных припадков у взрослых и у подростков с 12 лет, страдающих ювенильной миоклонической эпилепсией.

Эффективность леветирацетама была установлена в двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании длительностью 16 недель, включавшем пациентов в возрасте 12 лет и старше, страдающих идиопатической генерализованной эпилепсией с миоклоническими судорожными припадками в виде различных синдромов. У большинства из них был установлен диагноз ювенильной миоклонической эпилепсии.

В этом исследовании леветирацетам вводили в дозе 3000 мг/сут, разделенной на 2 приема. У 58,3 % пациентов, получавших леветирацетам, и 23,3 % пациентов, получавших плацебо, отмечалось уменьшение количества дней в неделю, в которые регистрировались миоклонические судороги, минимум на 50 %. При продолжении терапии препаратом в течение длительного времени у 28,6 % пациентов не отмечались миоклонические судороги в течение минимум 6 месяцев, а у 21,0 % - в течение минимум 1 года.

Вспомогательная терапия первично генерализованных тонико-клонических судорожных припадков у взрослых и подростков в возрасте 12 лет и старше, страдающих идиопатической генерализованной эпилепсией.

Эффективность леветирацетама была установлена в двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании длительностью 24 недели, в которое включали взрослых, подростков и ограниченное количество детей, страдающих идиопатической генерализованной эпилепсией с первично генерализованными тонико-клоническими судорожными припадками в виде различных синдромов (ювенильной миоклонической эпилепсии, ювенильной абсанс-эпилепсии, детской абсанс-эпилепсии и эпилепсии с большими судорожными припадками при пробуждении). В данном исследовании

леветирацетам вводили в дозе 3000 мг/сут взрослым и подросткам и 60 мг/кг в сутки детям, разделенной на 2 приема.

Снижение частоты первично генерализованных тонико-клонических судорожных припадков в неделю на 50 % или более отмечалось у 72,2 % пациентов, получавших леветирацетам, и 45,2 % пациентов, получавших плацебо. При продолжении терапии препаратом в течение длительного времени у 47,4 % пациентов не отмечалось тонико-клонических судорог в течение минимум 6 месяцев, а у 31,5 % - в течение минимум 1 года.

Фармакокинетика

Леветирацетам представляет собой вещество с высокой растворимостью и высокой степенью проницаемости. Фармакокинетический профиль характеризуется линейностью и низкой интра- и межиндивидуальной вариабельностью. При многократном приеме препарата клиренс его не изменяется. Доказательств значимого влияния пола, расы или циркадных ритмов не получено. Также не выявлено различий фармакокинетического профиля у здоровых добровольцев и пациентов с эпилепсией.

Вследствие полного и линейного всасывания концентрацию препарата в плазме крови можно рассчитать исходя из принятой внутрь дозы леветирацетама, выраженной в мг/кг массы тела. Поэтому нет необходимости проводить мониторинг концентрации леветирацетама в плазме крови.

У взрослых и детей была продемонстрирована значимая корреляция между концентрациями препарата в слюне и плазме крови (соотношение концентрации в слюне/плазме для пероральной таблетированной лекарственной формы и через 4 часа после введения дозы для лекарственной формы в виде раствора для приема внутрь составляло от 1 до 1,7).

Взрослые и подростки

Всасывание

После приема внутрь леветирацетам быстро всасывается. Абсолютная биодоступность при пероральном приеме приближается к 100 %.

Максимальная концентрация в плазме (C_{max}) достигается через 1,3 часа после введения. Равновесное состояние достигается через 2 дня после введения в режиме 2 раза в сутки.

Максимальные концентрации (C_{max}) обычно составляют 31 и 43 мкг/мл при однократном и многократном введении препарата в дозе 1000 мг 2 раза в сутки соответственно.

Степень всасывания не зависит от дозы и она не изменяется под влиянием пищи.

Распределение

Данные о распределении препарата в тканях человека отсутствуют.

Ни леветирацетам, ни его основной метаболит не связываются с белками плазмы в значимой степени (< 10 %).

Объем распределения леветирацетама приблизительно соответствует 0,5-0,7 л/кг, это значение близко к общему объему воды в организме.

Биотрансформация

Леветирацетам в организме человека не подвергается экстенсивному метаболизму. Основной путь метаболизма препарата (24 % от дозы) – это ферментный гидролиз ацетамидной группы. Изоферменты цитохрома Р450 печени не участвуют в образовании основного метаболита препарата (ucb L057). Гидролиз ацетамидной группы имеет место в поддающейся измерению степени в большом количестве тканей, включая клетки крови. Метаболит ucb L057 фармакологически не активен.

Также обнаружены два метаболита, содержащихся в небольшом количестве. Один из них был образован путем гидроксилирования пирролидонового кольца (1,6 % от дозы), другой – путем разрыва данного кольца (0,9 % от дозы). Другие неустановленные метаболиты составляют всего 0,6 % введенной дозы.

Взаимное преобразование энантиомеров *in vivo* не наблюдалось ни для леветирацетама, ни для его первичного метаболита.

In vitro леветирацетам и его основной метаболит не являются ингибиторами изоферментов системы цитохрома Р450 печени человека (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 и 1A2), глюкуронилтрансферазы (UGT1A1 И UGT1A6) и эпоксидгидроксилазы. Помимо этого, *in vitro* леветирацетам не влияет на глюкуронирование вальпроевой кислоты.

В культуре гепатоцитов человека леветирацетам не оказывал или оказывал незначительное влияние на CYP1A2, SULT1E1 или UGT1A1. Леветирацетам вызывал легкую индукцию CYP2B6 и CYP3A4. Данные о взаимодействии *in vitro u in vivo* с пероральными контрацептивами, дигоксином и варфарином указывают на то, что значимая индукция ферментов *in vivo* не ожидается. Таким образом, взаимодействие леветирацетама с другими веществами или их действие на леветирацетам маловероятны.

Элиминация

Период полувыведения ($T_{½}$) из плазмы у взрослых составлял 7 ± 1 час и не менялся при изменении дозы, пути введения или при многократном приеме препарата. Среднее значение общего клиренса составило 0,96 мл/мин/кг.

Основным путем выведения препарата является экскреция с мочой, в среднем 95 % дозы (приблизительно 93 % дозы выводилось в течение 48 часов). Выделение через кишечник составляет только 0,3 % введенной дозы.

Суммарное выделение с мочой леветирацетама и его основного метаболита 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 выведение леветирацетама путем клубочковой фильтрации с последующей частичной реабсорбцией в канальцах; при этом основной метаболит выводится путем активной канальцевой секреции в дополнение к клубочковой фильтрации.

Элиминация леветирацетама коррелирует с клиренсом креатинина.

Пожилые пациенты

У лиц пожилого возраста $T_{½}$ препарата увеличивается приблизительно на 40 % (10-11 часов). Это связано со снижением функции почек в данной популяции.

Пациенты с нарушением функции почек

Значения явного общего клиренса и леветирацетама, и его основного метаболита коррелировали со значениями клиренса креатинина. Поэтому у пациентов с нарушением функции почек средней или тяжелой степени тяжести рекомендуется корректировать поддерживающую суточную дозу леветирацетама исходя из значений клиренса креатинина.

У взрослых пациентов с анурией в терминальной стадии почечной недостаточности $T_{½}$ составлял приблизительно 25 и 3,1 часа в периоды между и во время сеансов диализа соответственно.

Во время стандартного 4-часового сеанса диализа удаляется 51 % леветирацетама.

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с нарушением функции печени легкой или средней степени тяжести существенные изменения клиренса леветирацетама не отмечались. У большинства пациентов с тяжелым нарушением функции печени клиренс леветирацетама снижался более чем на 50 % в связи с сопутствующим нарушением функции почек.

Применение в педиатрической популяции

Дети (от 4 до 12 лет)

После однократного приема внутрь леветирацетама в дозе 20 мг/кг у детей (в возрасте от 6 до 12 лет), страдающих эпилепсией, $T_{½}$ составил 6,0 часа. Значение явного клиренса, скорректированное по массе тела, было приблизительно на 30 % выше, чем у взрослых пациентов с эпилепсией.

У детей, страдающих эпилепсией (в возрасте 4-12 лет), леветирацетам при многократном приеме внутрь в дозе 20-60 мг/кг/сут всасывался быстро. C_{max} в плазме отмечалась через 0,5-1 час после введения. Повышение значений максимальной концентрации в плазме и площади под кривой имело линейный характер и было пропорциональным введенной

дозе. $T_{½}$ составлял приблизительно 5 часов. Явный общий клиренс составлял 1,1 мл/мин.

Младенцы и дети (от 1 месяца до 4 лет)

У страдавших эпилепсией детей (в возрасте от 1 месяца до 4 лет) после однократного введения раствора для приема внутрь (100 мг/мл) в дозе 20 мг/кг леветирацетам быстро всасывался, и максимальные концентрации в плазме наблюдались приблизительно через 1 час. Результаты исследования фармакокинетики указывают на то, что $T_{½}$ препарата (5,3 часа) был меньше, чем у взрослых (7,2 часа), а явный клиренс был быстрее (1,5 мл/мин/кг), чем у взрослых (0,96 мл/мин/кг).

В популяции фармакокинетического анализа, проведенного у пациентов в возрасте от 1 месяца до 16 лет, масса тела значимо коррелировала с явным клиренсом (клиренс повышался с повышением массы тела) и явным объемом распределения. Возраст также оказывал влияние на оба параметра. Данный эффект был более выражен у младенцев более младшего возраста и уменьшался с увеличением возраста, исчезая к 4 годам.

В обоих популяционных фармакокинетических анализах обнаруживалось 20%-ное повышение явного клиренса леветирацетама при его совместном введении с другими противоэпилептическими препаратами, обладающими потенциалом индукции изоферментов системы цитохрома Р450.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

В качестве монотерапии (препарат первого выбора) при лечении:

- парциальных припадков с вторичной генерализацией или без таковой у взрослых и подростков старше 16 лет с вновь диагностированной эпилепсией.

В составе комплексной терапии при лечении:

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

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- Повышенная чувствительность, к леветирацетаму или другим производным пирролидона, а также к любым компонентам препарата;
- Дети с массой тела менее 25 кг (невозможность точного дозирования);

- Дети до 6 лет (препарат в данной лекарственной форме не адаптирован для применения у детей младше 6 лет).

С осторожностью:

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

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ

Результаты нескольких постмаркетинговых проспективных исследований, полученные у более чем 1000 беременных женщин, принимавших леветирацетам в качестве монотерапии в течение первого триместра беременности, не подтвердили существенного увеличения риска появления у плода серьезных врожденных пороков развития, однако полностью тератогенное воздействие леветирацетама на плод исключить нельзя. Терапия с одновременным применением нескольких противоэпилептических лекарственных средств связана с более высоким риском появления врожденных пороков развития у плода, чем при применении одного препарата, поэтому монотерапию следует рассматривать как предпочтительный способ лечения в период беременности. Результаты исследований на животных доказали наличие репродуктивной токсичности при применении высоких доз леветирацетама.

Адекватных и строго контролируемых клинических исследований по безопасности применения леветирацетама у беременных не проводилось, поэтому препарат не следует назначать беременным и женщинам детородного возраста, не использующим адекватные методы контрацепции, за исключением клинически обоснованных случаев.

Физиологические изменения в организме женщины во время беременности могут влиять на концентрацию в плазме леветирацетама, так же, как и других противоэпилептических препаратов. Во время беременности отмечено снижение концентрации леветирацетама в плазме. Это снижение более выражено в третьем триместре (до 60 % от базовой концентрации до начала беременности). Лечение леветирацетамом беременных следует проводить под особым контролем. Перерывы в проведении противоэпилептической терапии могут привести к ухудшению течения заболевания, что может нанести вред здоровью, как матери, так и плода.

В исследованиях на животных влияния на фертильность выявлено не было. Данных клинических исследований нет.

Леветирацетам выделяется с грудным молоком, поэтому грудное вскармливание при

лечении препаратом не рекомендуется, за исключением случаев, когда возможные преимущества его применения у матери превышают потенциальный риск для плода.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Внутрь, независимо от приема пищи.

Суточную дозу препарата делят на два приема в одинаковой дозе.

Таблетки принимают, запивая достаточным количеством жидкости.

Монотерапия

Взрослым и подросткам старше 16 лет лечение следует начинать с суточной дозы 500 мг, разделенной на 2 приема (по 250 мг 2 раза в сутки). Через 2 недели доза может быть увеличена до начальной терапевтической – 1000 мг (по 500 мг 2 раза в сутки). Изменение дозы при необходимости может осуществляться на 250 мг 2 раза в день каждые 2 недели. Максимальная суточная доза составляет 3000 мг (по 1500 мг 2 раза в сутки).

В составе комплексной терапии

Детям старше 6 лет и подросткам (от 12 до 17 лет) с массой тела менее 50 кг лечение следует начинать с суточной дозы 20 мг/кг массы тела, разделенной на 2 приема (по 10 мг/кг массы тела 2 раза в сутки). Изменение дозы на 20 мг/кг массы тела может осуществляться каждые 2 недели до достижения рекомендуемой суточной дозы 60 мг/кг массы тела (по 30 мг/кг массы тела 2 раза в сутки). При непереносимости рекомендуемой суточной дозы возможно ее снижение. Следует применять минимальную эффективную дозу. Врач должен назначить препарат в наиболее подходящей лекарственной форме и дозировке в зависимости от массы тела пациента и необходимой терапевтической дозы.

Детям с массой тела менее 25 кг не рекомендуется лечение препаратом в данной лекарственной форме.

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

Взрослым и подросткам старше 16 лет с массой тела более 50 кг лечение следует начинать с суточной дозы 1000 мг, разделенной на 2 приема (по 500 мг 2 раза в сутки). В зависимости от клинической реакции и переносимости препарата суточная доза может быть увеличена до максимальной – 3000 мг (по 1500 мг 2 раза в сутки). Изменение дозы на 500 мг 2 раза в сутки может осуществляться каждые 2-4 недели.

Поскольку леветирацетам выводится из организма почками, при назначении препарата *пациентам с почечной недостаточностью и пациентам пожилого возраста* дозу следует корректировать в зависимости от величины клиренса креатинина (КК).

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

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

Клиренс креатинина для женщин можно рассчитать, умножив полученное значение на коэффициент 0,85.

Затем КК корректируется с учетом площади поверхности тела (ППТ) по следующей формуле:

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

Почечная недостаточность (степень тяжести)	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
Средняя	30-49	от 250 до 750 мг 2 раза в сутки
Тяжелая	< 30	от 250 до 500 мг 2 раза в сутки
Терминальная стадия (пациенты, находящиеся на диализе*)	–	от 500 до 1000 мг 1 раз в сутки**

* В первый день лечения рекомендуется прием насыщающей дозы 750 мг.

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

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

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

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

ks = 0,55 для детей менее 13 лет и подростков женского пола; ks = 0,7 для подростков мужского пола.

Дозирование для детей и подростков весом менее 50 кг с нарушением функции почек.

Почечная недостаточность (степень тяжести)	КК (мл/мин)	Режим дозирования
		Дети старше 6 лет и подростки весом менее 50 кг
Норма	> 80	10-30 мг/кг (0,10-0,30 мл/кг) 2 раза в сутки
Легкая	50-79	10-20 мг/кг (0,10-0,20 мл/кг) 2 раза в сутки
Умеренная	30-49	5-15 мг/кг (0,05-0,15 мл/кг) 2 раза в день
Тяжелая	< 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 (1)(2)

(1) 15 мг/кг (0,15 мл/кг) рекомендованная нагрузочная доза в первый день лечения

(2) рекомендованная поддерживающая доза после проведения диализа 5-10 мг/кг (0,05-0,10 мл/кг)

Пациентам с нарушением функции печени легкой и средней степеней тяжести коррекции режима дозирования не требуется.

У пациентов с декомпенсированным нарушением функции печени и почечной недостаточностью уровень снижения клиренса креатинина может не в полной мере отражать степень тяжести почечной недостаточности. В таких случаях при клиренсе креатинина < 60 мл/мин рекомендуется сокращение суточной дозы на 50 %.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Общая характеристика профиля безопасности

Профиль нежелательных явлений, представленный ниже, основан на анализе объединенных плацебо-контролируемых клинических исследований по всем изученным показаниям; в общей сложности 3416 пациентов получили леветирацетам. Эти данные дополняются использованием леветирацетама в соответствующих открытых расширенных клинических исследованиях, а также опытом постмаркетингового применения. Наиболее часто отмечавшимися нежелательными реакциями были назофарингит, сонливость, головная боль, утомляемость и головокружение. Профиль безопасности леветирацетама в целом сходный во всех возрастных группах (у взрослых и детей) и при применении по всем утвержденным показаниям.

Частота побочных реакций определялась соответственно следующей градации (классификация Всемирной Организации Здравоохранения):

- очень часто – более 1/10,

- часто – от более 1/100 до менее 1/10,
- нечасто – от более 1/1000 до менее 1/100,
- редко – от более 1/10000 до менее 1/1000,
- очень редко – от менее 1/10000, включая отдельные сообщения.

Инфекционные и паразитарные: очень часто – назофарингит; редко – инфекции.

Нарушения со стороны системы крови и лимфатической системы: нечасто – тромбоцитопения, лейкопения; редко – панцитопения (в некоторых случаях с угнетением функции костного мозга), нейтропения, агранулоцитоз.

Нарушения со стороны иммунной системы: редко – DRESS синдром (синдром лекарственной гиперчувствительности).

Нарушения со стороны обмена веществ и питания: часто – анорексия; нечасто – снижение массы тела, увеличение массы тела; редко – гипонатриемия.

Нарушения психики: часто – депрессия, враждебность или агрессивность, тревожность, бессонница, нервозность или раздражительность, эмоциональная лабильность, переменчивость настроения; нечасто – попытки суицида, суицидальные мысли, психотические расстройства, панические атаки, поведенческие расстройства, галлюцинации, гнев, спутанность сознания, аффективная лабильность, изменения настроения, возбуждение; редко – завершенный суицид, расстройства личности, нарушение мышления.

Нарушения со стороны нервной системы: очень часто – сонливость, головная боль; часто – судороги, наружение равновесия, головокружение, летаргия, тремор; нечасто – амнезия, нарушение памяти, атаксия, парестезии, нарушение внимания; редко – хореоатетоз, дискинезия, гиперкинезия.

Нарушения со стороны органа зрения: нечасто – диплопия, нечеткость зрения.

Нарушения со стороны органов слуха и равновесия: часто – вертиго.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: часто – кашель.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: часто – боли в животе, диарея, диспепсия, тошнота, рвота; редко – панкреатит.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: нечасто – изменения показателей функциональных печеночных проб; редко – печеночная недостаточность, гепатит.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: часто – кожная сыпь; нечасто – экзема, кожный зуд, алопеция (в ряде случаев восстановление волосяного покрова наблюдалось после отмены препарата); редко – токсический эпидермальный некролиз,

синдром Стивенса-Джонсона, мультиформная эритема.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: нечасто – мышечная слабость, миалгия.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: часто – астения, утомляемость.

Травмы, интоксикации и осложнения манипуляций: нечасто – травма.

Описание отдельных нежелательных реакций

Риск анорексии возрастает при совместном применении топирамата и леветирацетама. Наблюдалось несколько случаев алопеции (в нескольких случаях после отмены леветирацетама отмечалось восстановление).

Применение в педиатрической популяции

Всего лечение леветирацетамом получали 190 пациентов в возрасте от 1 месяца до 4 лет в плацебо-контролируемых исследованиях и в открытых расширенных исследованиях. Шестьдесят (60) из этих пациентов получали лечение леветирацетамом в плацебо-контролируемых исследованиях. Всего лечение леветирацетамом получали 645 пациентов в возрасте от 4 до 16 лет в плацебо-контролируемых исследованиях и в открытых расширенных исследованиях. 233 из этих пациентов получали лечение леветирацетамом в плацебо-контролируемых исследованиях. В данных обеих педиатрических возрастных группах эти данные дополнялись опытом пост-маркетингового применения леветирацетама.

Профиль нежелательных явлений леветирацетама, как правило, сходный во всех возрастных группах и при применении по всем утвержденным показаниям при эпилепсии. Результаты по безопасности применения у детей в плацебо-контролируемых исследованиях соответствовали профилю безопасности леветирацетама у взрослых, за исключением изменений поведения и психических нежелательных явлений, отмечавшихся у детей более часто по сравнению с взрослыми. У детей и подростков в возрасте от 4 до 16 лет рвота (очень часто, 11,2 %), возбуждение (часто, 3,4 %), изменения настроения (часто, 2,1 %), аффективная лабильность (часто, 1,7 %), агрессивность (часто, 8,2 %), нарушение поведения (часто, 5,6 %) и сонливость (часто, 3,9 %) регистрировались чаще, 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 %) регистрировались чаще, чем в других возрастных группах или в общем профиле безопасности.

Двойное слепое плацебо контролируемое исследование безопасности у детей, спланированное для доказательства не меньшей эффективности, оценило когнитивные и нейропсихологические эффекты леветирацетама у детей с парциальными судорожными

припадками в возрасте от 4 до 16 лет. В этом исследовании был сделан вывод, что леветирацетам не отличается (не уступает по эффективности) плацебо в отношении изменения комплексного индекса скрининга внимания и ассоциативной памяти по шкале Leiter-R от исходного уровня в популяции завершивших лечение согласно протоколу. Результаты, касающиеся поведенческого и эмоционального функционирования, показали ухудшение у пациентов, получавших лечение леветирацетамом в отношении агрессивного поведения при измерениях стандартизированным и систематическим методом с применением валидированных инструментов (Опросника по поведению детей Ахенбаха (CBCL)).

Однако пациенты, которые получали леветирацетам в долговременном открытом наблюдательном исследовании, в среднем не отмечали ухудшения в поведенческом и эмоциональном функционировании, в частности при измерении агрессивного поведения ухудшения от исходного уровня не наблюдалось.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: сонливость, тревожность, агрессивность, угнетение сознания, угнетение дыхания, кома.

Лечение: в остром периоде – искусственный вызов рвоты и промывание желудка с последующим назначением активированного угля. Специфического антидота для леветирацетама нет. При необходимости проводится симптоматическое лечение в условиях стационара с использованием гемодиализа (эффективность диализа для леветирацетама составляет 60 %, для его первичного метаболита – 74 %).

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

Противоэпилептические препараты

Согласно данным клинических исследований, проведенных у взрослых пациентов, леветирацетам не оказывал влияние на концентрации других противоэпилептических препаратов (фенитоина, карбамазепина, вальпроевой кислоты, фенобарбитала, ламотриджина, габапентина и примидона) в плазме крови, и данные противоэпилептические препараты также не оказывали влияния на параметры фармакокинетики леветирацетама.

При совместном приеме препарата Зеницетам® с топираматом повышается вероятность развития анорексии.

Как и у взрослых, клинически значимых лекарственных взаимодействий леветирацетама при его использовании у детей в дозах до 60 мг/кг в сутки не отмечалось.

Ретроспективное исследование фармакокинетических лекарственных взаимодействий у детей и подростков, страдающих эпилепсией (в возрасте от 4 лет до 17 лет), подтвердило, что дополнительная терапия леветирацетамом при приеме внутрь не влияла на равновесные плазменные концентрации карбамазепина и вальпроата при их сопутствующем применении. Однако полученные данные свидетельствуют о повышении клиренса леветирацетама на 20 % у детей, получающих противоэпилептические препараты, являющиеся индукторами изоферментов системы цитохрома Р450. В данном случае коррекции дозы не требуется.

Пробенецид

Пробенецид (в дозе 500 мг 4 раза в сутки) – препарат, блокирующий канальцевую секрецию в почках, продемонстрировал способность снижать почечный клиренс основного метаболита леветирацетама, но не самого леветирацетама. Тем не менее, концентрация данного метаболита в организме остается низкой. Ожидается, что другие препараты, выделяющиеся путем активной канальцевой секреции, также могут снижать почечный клиренс данного метаболита. Действие леветирацетама на пробенецид не изучалось, также неизвестно действие леветирацетама на другие препараты, выделяющиеся активным путем (например, НПВС, сульфамиды и метотрексат).

Препарат Зеницетам® в суточной дозе 1000 мг не изменяет фармакокинетику пероральных противозачаточных средств (этинилэстрадиола и левоноргестрела).

Препарат Зеницетам® в суточной дозе 2000 мг не изменяет фармакокинетику дигоксина и варфарина.

Дигоксин, пероральные противозачаточные средства и варфарин не влияют на фармакокинетику препарата Зеницетам®.

Степень всасывания препарата Зеницетам® не изменяется под воздействием пищи, при этом скорость всасывания незначительно снижается.

Данные о влиянии антацидов на всасывание препарата Зеницетам® отсутствуют.

В литературе встречаются данные о снижении эффективности леветирацетама при совместном применении внутрь с осмотическим слабительным средством – макроголом. Поэтому макрогол следует принимать за час до или через час после приема леветирацетама.

Данных по взаимодействию препарата Зеницетам® с алкоголем нет.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Если требуется прекратить прием препарата Зеницетам®, то отмену лечения рекомендуется осуществлять постепенно (уменьшая разовую дозу на 500 мг каждые 2-4

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

Сопутствующие противоэпилептические лекарственные препараты (в период перевода пациентов на прием препарата Зеницетам®) желательно отменять постепенно.

Имеющиеся сведения о применении препарата в педиатрической практике не свидетельствуют о каком-либо его отрицательном влиянии на физическое и половое развитие детей. Однако отдаленные последствия лечения 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 препаратом Зеницетам® следует предупреждать пациентов о необходимости немедленно сообщать лечащему врачу о появлении любых симптомов депрессии или суицидальных намерений.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и заниматься другими потенциально опасными видами деятельности

Влияние препарата Зеницетам® на способность управлять транспортными средствами и заниматься другими потенциально опасными видами деятельности не изучалось. Тем не менее, в силу различной индивидуальной чувствительности к препарату со стороны центральной нервной системы в период лечения необходимо воздерживаться от вождения автотранспорта и занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

ФОРМА ВЫПУСКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 250 мг, 500 мг, 750 мг, 1000 мг.

По 10 таблеток в блистере из ПВХ/Алю. По 1, 2, 3, 5, 6, 8, 10, 12 или 20 блистеров вместе с инструкцией по применению в пачке картонной.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

При температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте!

СРОК ГОДНОСТИ

3 года.

Не применять после истечения срока годности, указанного на упаковке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА

По рецепту.

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

Владелец регистрационного удостоверения и производитель:

ЗЕНТИВА к.с., Чешская Республика

У кабеловны 130, 102 37 Прага 10, Долни Мехолупы, Чешская Республика.

Упаковщик (вторичная (потребительская) упаковка):

1) ЗЕНТИВА к.с., Чешская Республика (У кабеловны 130, 102 37 Прага 10, Долни Мехолупы).

2) ДИТА в.д.и., Чешская Республика (ул. Странского 2510, 390 34 Табор).

Претензии по качеству препарата направлять по адресу:

Россия, 125009, г. Москва, ул. Тверская, д. 22

Тел.: (495) 721-16-66/67/68

Факс: (495) 721-16-69

Старший менеджер по регистрации

Айриян И.К.