МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-002875-250220
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Леветирацетам-Акрихин

Регистрационный номер: ЛП-002875

Торговое наименование: Леветирацетам-Акрихин

Международное непатентованное или группировочное наименование: леветирацетам

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав:

1 таблетка (250 мг) содержит:

Активное вещество: леветирацетам – 250,00 мг.

Вспомогательные вещества: макрогол-4000 – 8,06 мг; кроскармеллоза натрия – 1,82 мг; тальк – 8,06 мг; магния стеарат – 0,81 мг.

Оболочка: Опадрай II голубой (85F20694) [поливиниловый спирт – 4,00 мг; макрогол-3350 – 2,02 мг; титана диоксид (Е171) – 2,23 мг; индигокармин (Е132) – 0,27 мг; тальк – 1,48 мг].

1 таблетка (500 мг) содержит:

Активное вещество: леветирацетам – 500,00 мг.

Вспомогательные вещества: макрогол-4000 – 16,12 мг; кроскармеллоза натрия – 3,64 мг; тальк – 16,12 мг; магния стеарат – 1,62 мг.

Оболочка: Опадрай II желтый (85F32004) [поливиниловый спирт – 8,00 мг; макрогол-3350 – 4,04 мг; титана диоксид (Е171) – 4,78 мг; краситель железа оксид желтый (Е172) – 0,22 мг; тальк – 2,96 мг].

1 таблетка (750 мг) содержит:

Активное вещество: леветирацетам – 750,00 мг.

Вспомогательные вещества: макрогол-4000 – 24,18 мг; кроскармеллоза натрия – 5,46 мг; тальк – 24,18 мг; магния стеарат – 2,43 мг.

Оболочка: Опадрай II оранжевый (85F23452) [поливиниловый спирт – 12,00 мг; макрогол-3350 – 6,06 мг; титана диоксид (Е171) –7,20 мг; краситель железа оксид красный (Е172) – 0,06 мг; краситель солнечный закат желтый (Е110) – 0,24 мг; тальк – 4,44 мг].

1 таблетка (1000 мг) содержит:

Активное вещество: леветирацетам – 1000,00 мг.

Вспомогательные вещества: макрогол-4000 – 32,24 мг; кроскармеллоза натрия – 7,28 мг; тальк – 32,24 мг; магния стеарат – 3,24 мг.

Оболочка: Опадрай II белый (85F18422) [поливиниловый спирт – 16,00 мг; макрогол-3350 – 8,08 мг; титана диоксид (Е171) – 10,00 мг; тальк – 5,92 мг].

Описание

Для таблеток 250 мг:

Продолговатые, двояковыпуклые таблетки с риской на одной стороне, покрытые пленочной оболочкой голубого цвета, на изломе белого цвета, допускается наличие голубоватого оттенка.

Для таблеток 500 мг:

Овальные, двояковыпуклые таблетки с риской на одной стороне, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета, на изломе белого цвета, допускается наличие желтоватого оттенка.

Для таблеток 750 мг:

Овальные, двояковыпуклые таблетки с риской на одной стороне, покрытые пленочной оболочкой розово-оранжевого цвета, на изломе белого цвета, допускается наличие розово-оранжевого оттенка.

Для таблеток 1000 мг:

Овальные, двояковыпуклые таблетки с риской на одной стороне, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, на изломе белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: противоэпилептическое средство

Код АТХ: N03AX14

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

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

Механизм действия

Механизм действия леветирацетама до конца не изучен. Эксперименты *in vitro* и *in vivo* показали, что леветирацетам не влияет на основные характеристики клеток и нормальную нейротрансмиссию.

Исследования *in vitro* показали, что леветирацетам влияет на внутринейрональную концентрацию ионов Ca^{2+}, частично тормозя ток Ca^{2+} через каналы N- типа и, снижая высвобождение кальция из внутринейрональных депо. Кроме того, леветирацетам частично восстанавливает токи через ГАМК и глицин-зависимые каналы, сниженные цинком и β-карболинами. Также в исследованиях *in vitro* было определено, что леветирацетам связывается со специфическим участком в ткани головного мозга. Место связывания представляет собой белок 2А синаптических везикул, который предположительно участвует в слиянии везикул и экзоцитозе нейротрансмиттеров. Леветирацетам и связанные аналоги различаются сродством связывания с белком 2А синаптических везикул, которое коррелирует со степенью противоэпилептической защиты в аудиогенной модели эпилепсии у мышей. Этот факт позволяет предположить, что взаимодействие между леветирацетамом и белком 2А синаптических везикул очевидно вносит вклад в противосудорожный механизм действия препарата.

Фармакодинамические эффекты

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

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

Клиническая эффективность и безопасность

Дополнительная терапия при лечении парциальных припадков с вторичной генерализацией 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 1000 мг, 2000 мг и 3000 мг в сутки, разделенной на два приема, с продолжительностью лечения до 18 недель. Было показано, что соотношение пациентов, которые продемонстрировали 50% и более снижение частоты парциальных припадков в неделю относительно исходного уровня при приеме постоянной дозы (12/14 недель) составила 27,7%, 31,6% и 41,3% у пациентов, принимавших леветирацетам в дозе 1000 мг, 2000 мг или 3000 мг соответственно, и 12,6% у пациентов, принимавших плацебо.

Педиатрическая популяция

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 60мг/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 <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/сутки или леветирацетамом по 1000-3000 мг/сутки, 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).

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

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

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

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

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

Эффективность леветирацетама была установлена в 24-недельном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, включавшем взрослых, подростков и ограниченное число детей с идиопатической генерализованной эпилепсией с первично-генерализованными тонико-клоническими (ПГТК) припадками, с различными синдромами (ювенильная миоклоническая эпилепсия, ювенильная абсанс-эпилепсия, детская абсанс-эпилепсия или эпилепсия с генерализованными тонико-клоническими судорогами при пробуждении). В этом исследовании суточная доза леветирацетама составляла 3000 мг/сутки для взрослых и подростков или 60 мг/кг/сутки 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 крайне мере, 6 месяцев, и 31,5% пациентов не имели тонико-клонических припадков в течение, по крайне мере, одного года.

Фармакокинетика

Не наблюдалось зависимости фармакокинетики от пола, расы и времени суток.

Всасывание.

Леветирацетам хорошо растворимое вещество с высокой проникающей способностью. После приема внутрь леветирацетам хорошо абсорбируется из желудочно-кишечного тракта. Всасывание происходит полностью и носит линейный характер, благодаря чему

концентрация в плазме крови может быть предсказана, исходя из принятой дозы леветирацетама, выраженной в мг/кг массы тела. Степень всасывания не зависит от дозы и времени приема пищи. Биодоступность составляет примерно 100%. Максимальная концентрация в плазме (C_{max}) достигается через 1,3 ч после перорального приема леветирацетама в дозе 1000 мг и при однократном приеме составляет 31 мкг/мл, после повторного приема (2 раза в сутки) – 43 мкг/мл. Равновесное состояние достигается через 2 суток при двукратном приеме препарата.

Распределение.

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

Метаболизм

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

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

Леветирацетам и его основной метаболит не подвергаются взаимному энантиометрическому превращению *in vivo*.

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

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

Выведение

Период полувыведения ($T_{1/2}$) из плазмы крови взрослого человека составляет 7 ± 1 ч и не

зависит от дозы, способа введения или частоты введения. Средняя величина общего клиренса составляет 0,96 мл/мин/кг. Основной путь выведения почками в среднем 95% от дозы (около 93% от дозы выводится в течение 48 часов). Выведение с фекалиями составляет 0,3% от дозы.

Общий уровень выведения леветирацетама и его основного метаболита с мочой в первые 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, свидетельствуя о том, что леветирацетам выводится путем клубочковой фильтрации с последующей канальцевой реабсорбцией, а также что первичный метаболит препарата также выводится путем активной канальцевой секреции в дополнении к клубочковой фильтрации. Выведение леветирацетама коррелируется с клиренсом креатинина.

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

У пациентов с нарушением функции почек клиренс леветирацетама и его первичного метаболита коррелирует с клиренсом креатинина. Поэтому пациентам с почечной недостаточностью рекомендуется подбор дозы в зависимости от клиренса креатинина. В терминальной стадии почечной недостаточности у взрослых пациентов $T_{1/2}$ составляет 25 часов в период между сеансами диализа и 3,1 часа во время диализа. В течение 4-часового сеанса диализа удаляется до 51% леветирацетама.

У пациентов с нарушением функции печени легкой и средней степеней тяжести значимых изменений клиренса леветирацетама не происходит. У большинства пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени при сопутствующей почечной недостаточности клиренс леветирацетама снижается более чем на 50%.

Дети (4-12 лет)

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

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

Показания к применению

В качестве монотерапии при лечении:

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

В составе дополнительной терапии при лечении:

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

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к леветирацетаму или другим производным пирролидона, а также другим компонентам препарата;
- детский возраст до 6 лет (безопасность и эффективность не установлены);
- дети с массой тела менее 25 кг (невозможность точного дозирования).

С осторожностью

Пациенты пожилого возраста (старше 65 лет). Заболевания печени в стадии декомпенсации. Почечная недостаточность.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

В пострегистрационных данных, полученных из нескольких проспективных регистров беременностей, зафиксировано более 1000 случаев назначения монотерапии леветирацетамом в первом триместре беременности.

В целом, эти данные не свидетельствуют о существенном повышении риска серьезных врожденных пороков развития, хотя тератогенный риск не может быть полностью исключен. Терапия несколькими противоэпилептическими средствами связана с более высоким риском возникновения врожденных пороков развития, чем монотерапия, вследствие чего монотерапия у беременных женщин является более целесообразной. Исследования у животных показали токсичность леветирацетама на репродуктивную функцию.

Леветирацетам не следует назначать во время беременности и у женщин с сохраненной детородной функцией, не использующим контрацепцию, за исключением случаев клинической необходимости.

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

Период грудного вскармливания

Леветирацетам выделяется с грудным молоком, поэтому грудное вскармливание при лечении препаратом не рекомендуется. Однако, если лечение леветирацетамом необходимо в период грудного вскармливания, соотношение риск/польза лечения должно быть тщательно взвешено относительно важности кормления.

Фертильность

В исследованиях на животных не обнаружено влияния на фертильность. Клинические данные влияния на фертильность отсутствуют, потенциальный риск для человека неизвестен.

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.

Таблетки не предназначены для детей младше 6 лет в связи с невозможностью правильного подбора дозы.

Монотерапия

Взрослым и подросткам с 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). Максимальная суточная доза составляет 3000 мг (по 1500 мг 2 раза в сутки).

В составе дополнительной терапии

Взрослым и подросткам (от 12 до 17 лет) с массой тела более 50 кг лечение следует начинать с суточной дозы 1000 мг, разделенной на 2 приема (по 500 мг 2 раза в сутки).

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.

Детям с 6 лет и подросткам (от 12 до 17 лет) с массой тела менее 50 кг лечение следует начинать с суточной дозы 20 мг/кг массы тела, разделенной на 2 приема (по 10 мг/кг массы тела 2 раза в сутки). Изменение дозы на 20 мг/кг массы тела (по 10 мг/кг массы тела 2 раза в сутки) может осуществляться каждые 2 недели до достижения рекомендуемой суточной дозы – 60 мг/кг массы тела (по 30 мг/кг массы тела 2 раза в сутки).

При непереносимости рекомендуемой суточной дозы возможно ее снижение. Следует применять минимальную эффективную дозу. Врач должен назначать препарат в наиболее подходящей лекарственной форме и дозировке в зависимости от возраста, массы тела пациента и необходимой терапевтической дозы.

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

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

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

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:

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

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

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

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

Корректировка дозы для взрослых

Почечная недостаточность	**КК (мл/мин/1,73 м^2)**	**Режим дозирования**
Норма	>80	от 500 до 1500 мг 2 раза в сутки
Легкая	50-79	от 500 до 1000 мг 2 раза в сутки
Умеренная	30-49	от 250 до 750 мг 2 раза в сутки
Тяжелая	<30	от 250 до 500 мг 2 раза в сутки
Терминальная стадия (пациенты, находящиеся на диализе*)	–	от 500 до 1000 мг 1 раз в сутки**

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

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

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 массой тела менее 50 кг с нарушением функции почек

Почечная недостаточность	*КК (мл/мин/1,73 м^2)*	*Режим дозирования*
		Дети старше 6 лет и подростки с массой тела менее 50 кг
Норма	>80	10-30 мг/кг 2 раза в сутки
Легкая	50-79	10-20 мг/кг 2 раза в сутки

Умеренная	30-49	5-15 мг/кг 2 раза в сутки
Тяжелая	<30	5-10 мг/кг 2 раза в сутки
Терминальная стадия (пациенты, находящиеся на диализе)	---	10-20 мг/кг 1 раз в сутки (1) (2)

(1) - 15 мг/кг рекомендованная нагрузочная доза в первые сутки лечения;

(2) - рекомендованная поддерживающая доза после диализа 5-10 мг/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* степень снижения клиренса креатинина может не в полной мере отражать степень тяжести почечной недостаточности. В таких случаях при клиренсе креатинина <60 мл/мин/1,73 $м^2$ рекомендуется сокращение суточной дозы на 50%.

Для детей младше 6 лет рекомендуемой лекарственной формой является раствор для приема внутрь.

Если требуется прекратить прием препарата, то отмену лечения рекомендуется осуществлять постепенно, уменьшая разовую дозу на 500 мг каждые 2-4 недели (у взрослых и подростков весом больше чем 50 кг). У детей снижение дозы не должно превышать 10 мг/кг массы тела 2 раза сутки каждые 2 недели.

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

Имеющиеся сведения о применении препарата у детей не свидетельствуют о каком-либо его отрицательном влиянии на развитие и половое созревание. Однако отдаленные последствия влияния терапии леветирацетамом на способность детей к обучению, их интеллектуальное развитие, рост, функции эндокринных желез, половое развитие и фертильность остаются неизвестными.

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

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.

Побочное действие

Представленный ниже профиль нежелательных явлений основан на анализе результатов плацебо-контролируемых исследований, а также опыте пострегистрационного применения леветирацетама. Самые частые нежелательные реакции были назофарингит, сонливость, головная боль, утомляемость и головокружение. Профиль безопасности леветирацетама в целом сходен для различных возрастных групп взрослых и детей.

Нежелательные реакции перечислены ниже по системам и органам и частоте возникновения: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100, <1/10), нечасто (≥1/1 000, <1/100), редко (≥1/10 000, <1/1 000), очень редко (<1/10 000).

Инфекционные и паразитарные заболевания

Очень часто: назофарингит

Редко: инфекции

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Нечасто: тромбоцитопения, лейкопения

Редко: панцитопения, агранулоцитоз, нейтропения

Нарушения со стороны иммунной системы

Редко: лекарственная аллергия с эозинофилией и системными проявлениями (*DRESS*-синдром), гиперчувствительность (включая ангионевротический отек и анафилаксию)

Нарушения со стороны обмена веществ и питания

Часто: анорексия

Нечасто: увеличение массы тела, снижение массы тела

Редко: гипонатриемия

Нарушения психики

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

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

Редко: суицид, расстройство личности, нарушение мышления

Нарушения со стороны нервной системы

Очень часто: сонливость, головная боль

Часто: судороги, нарушение равновесия, головокружение, летаргия, тремор

Нечасто: амнезия, ухудшение памяти, нарушение координации/атаксия, парестезии, снижение концентрации внимания

Редко: хореоатетоз, дискинезия, гиперкинезия

Нарушения со стороны органа зрения

Нечасто: диплопия, нечеткость зрения

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения

Часто: вертиго

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Часто: кашель.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

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

Редко: панкреатит

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Нечасто: изменение функциональных проб печени

Редко: печеночная недостаточность, гепатит

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Редко: острая почечная недостаточность

Нарушение со стороны кожи и подкожных тканей

Часто: сыпь

Нечасто: алопеция, экзема, зуд

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

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани

Нечасто: мышечная слабость, миалгия

Редко: рабдомиолиз и увеличение уровня креатинфосфокиназы в крови

Общие расстройства

Часто: астения/ усталость.

Травмы, интоксикации и осложнения манипуляций

Нечасто: случайные повреждения

Описание отдельных нежелательных реакций

Риск анорексии выше при одновременном приеме леветирацетама и топирамата.

В ряде случаев наблюдалось восстановление волосяного покрова после отмены леветирацетама.

В некоторых случаях панцитопении регистрировалось угнетение костного мозга.

Распространенность рабдомиолиза и увеличения уровня креатинфосфокиназы в крови существенно выше у пациентов из Японии, по сравнению с представителями других национальностей.

Профиль безопасности у детей в плацебо-контролируемых клинических исследованиях сопоставим с профилем безопасности леветирацетама у взрослых. У детей и подростков в возрасте от 4 до 16 лет чаще регистрировались следующие нежелательные реакции: рвота (очень часто, 11,2%), возбуждение (часто, 3,4%), переменчивость настроения (часто, 2,1%), эмоциональная лабильность (часто, 1,7%), агрессивность (часто, 8,2%), поведенческие расстройства (часто, 5,6%) и летаргия (часто, 3,9%). У детей в возрасте от 1 месяца до 4 лет чаще регистрировали следующие нежелательные реакции: раздражительность (очень часто, 11,7%) и нарушение координации (часто, 3,3%).

В двойном слепом плацебо контролируемом исследовании, целью которого было показать, что препарат по безопасности не уступает плацебо, оценивались когнитивные и нейропсихологические эффекты леветирацетама у детей от 4 до 16 лет с парциальными приступами. По результатам исследования было сделано заключение, что леветирацетам не отличался от плацебо (не уступал ему) в отношении изменений суммы баллов по разделам «Внимание и Память» и «Комбинированный Скрининг Памяти» шкалы Лейтер-Р (Leiter-R) у пациентов, прошедших исследование в соответствии с протоколом, по сравнению с исходным визитом.

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

Передозировка

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

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

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Противоэпилептические средства

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, применяемых одновременно. Тем не менее, согласно имеющимся данным, клиренс леветирацетама у детей, получающих лечение фермент-индуцирующими противоэпилептическими средствами, на 20% выше. Корректировки дозы не требуется.

Пробенецид

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

Метотрексат

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

Пероральные контрацептивы и другие фармакокинетические взаимодействия

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

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

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

Пища и алкоголь

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

Данных по взаимодействию леветирацетама с алкоголем нет.

Особые указания

Отмена терапии

При необходимости прекращения приема препарата отмену лечения у взрослых и подростков с массой тела более 50 кг 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 в сутки каждые 2 недели.

В период перевода пациентов на прием леветирацетама ранее применявшиеся противоэпилептические лекарственные препараты желательно отменять постепенно.

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.

Почечная недостаточность

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

Острое поражение почек

В очень редких случаях применение леветирацетама сопровождалось острым поражением почек, развивающимся начиная от нескольких дней до нескольких месяцев.

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 его реализации 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.

Количество форменных элементов крови

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

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Влияние препарата на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами специально не изучалось. Однако, в силу различной индивидуальной чувствительности к препарату со стороны центральной нервной системы в период лечения (у некоторых пациентов может наблюдаться сонливость) 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 контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой.

Таблетки 250 мг и 1000 мг: по 1, 2, 3, 5, 6, 10 или 20 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

Таблетки 500 мг: по 1, 2, 3, 5, 6, 10, 12 или 20 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

Таблетки 750 мг: по 1, 2, 3, 5, 6, 8, 10 или 20 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

Условия хранения

При температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

Не применять препарат после истечения срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель

Фармацевтический завод «ПОЛЬФАРМА» АО, Польша

ул. Пельплиньска 19, 83-200 Старогард Гданьски, Польша

Организация, принимающая претензии потребителей

Акционерное общество «Химико-фармацевтический комбинат «АКРИХИН»

(АО «АКРИХИН»), Россия

142450, Московская область, Ногинский район, г. Старая Купавна, ул. Кирова, д. 29

Телефон/факс: +7 (495) 702-95-03

Представитель компании Аристархова М.С.