

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
Левипил Сан®

Регистрационный номер: ЛП-008819

Торговое наименование: Левипил Сан®

Международное непатентованное наименование: леветирацетам

Лекарственная форма: таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые оболочкой

Состав:

1 таблетка содержит:

Действующее вещество: леветирацетам 500,00 мг/750,00 мг.

Вспомогательные вещества:

Слой таблетки, содержащий лекарственное вещество:

повидон (К-90) 8,34 мг/12,51 мг, гипромеллоза 2208 23,40 мг/35,10 мг, amino метакрилат сополимер 9,332 мг/13,998 мг, кремния диоксид коллоидный 2,168 мг/3,252 мг, магния стеарат (Liga Magnesium Stearate MF-2-V Vegetable) 2,254 мг/3,381 мг, тальк 2,42 мг/3,63 мг.

Слой таблетки, через который происходит высвобождение лекарственного вещества:

силиконизированная целлюлоза микрокристаллическая 132,52 мг/198,78 мг, кросповидон 24,862 мг/37,293 мг, кремния диоксид коллоидный 4,144 мг/6,216 мг, натрия лаурилсульфат 1,658 мг/2,487 мг, лак алюминиевый голубой 0,414 мг/0,621 мг, магния стеарат 1,74 мг/2,61 мг, тальк 0,414 мг/0,621 мг.

Функциональная оболочка: водная дисперсия этилцеллюлозы (Aquacoat ECD-30) 39,417 мг/59,126 мг, дибутилсебакат 9,854 мг/14,781 мг, триэтилцитрат 1,971 мг/2,956 мг, полисорбат 20 0,142 мг/0,213 мг, тальк 5,709 мг/8,564 мг.

Внешняя оболочка: Опадрай II 85F19250 прозрачный (поливиниловый спирт, частично гидролизированный 52,260 %, тальк 30,000 %, макрогол (полиэтиленгликоль) 14,740 %, полисорбат 80 3,000 %) 30,83 мг/46,246 мг.

Состав чернил для надписи: Опакод черный S-1-17823 (глазированный шеллак-45 % (20 % этерифицированный) в этаноле 44,467 %, изопропанол 26,882 %, краситель железа оксид черный 23,409 %, бутанол 2,242 %, пропиленгликоль 2,000 %, гидроксид аммония 28 %

1,000 %) q.s., изопропанол q.s.

Описание:

Таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые оболочкой, 500 мг

Овальные, двояковыпуклые, двухслойные, покрытые оболочкой таблетки, с голубым слоем, имеющим отверстие, сделанное лазером, и слоем от белого до почти белого цвета. На одной из сторон имеется надпись "573", напечатанная черными чернилами, другая сторона гладкая.

Таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые оболочкой, 750 мг

Овальные, двояковыпуклые, двухслойные, покрытые оболочкой таблетки, с голубым слоем, имеющим отверстие, сделанное лазером, и слоем от белого до почти белого цвета. На одной из сторон имеется надпись "576", напечатанная черными чернилами, другая сторона гладкая.

Фармакотерапевтическая группа: противоэпилептические средства; другие противоэпилептические средства.

Код АТХ: N03AX14

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

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

Механизм действия

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

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

позволяет предположить, что взаимодействие между леветирацетамом и белком 2A синаптических везикул очевидно вносит вклад в противосудорожный механизм действия препарата.

Фармакодинамические эффекты

Леветирацетам индуцирует противоэпилептическую защиту в разнообразных животных моделях парциальных и первично-генерализованных припадков, не проявляя при этом про-конвульсивного эффекта. 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

Эффективность леветирацетама пролонгированного высвобождения в лечении парциальных приступов у взрослых была подтверждена в многоцентровом, рандомизированном, двойном-слепом, плацебо-контролируемом исследовании с участием пациентов с рефрактерными парциальными приступами эпилепсии как с вторичной генерализацией, так и без таковой.

Критерием включения в исследование являлось наличие 8 парциальных приступов как с вторичной генерализацией, так и без таковой в течение 8 недель до начала исследования и минимум 2 парциальных приступа в течение каждого 4-х недельного временного интервала до начала исследования. Все пациенты получали постоянную противоэпилептическую терапию, которая включала как минимум 1 ПЭП и максимум 3 ПЭП. По окончании 8 недельного скринингового периода 158 пациентов были рандомизированы в группы плацебо (n=79) и леветирацетама пролонгированного высвобождения 1000 мг (в таблетки по 500 мг) (n=79) 1 раз в сутки в течение 12 недель.

Первичной конечной точкой исследования являлся процент снижения средней частоты парциальных приступов в неделю в сравнении с плацебо.

По окончании периода терапии медиана процента снижения средней частоты приступов в неделю в группе леветирацетама пролонгированного высвобождения 1000 мг (n=74) составила 46,1% и 33,1% в группе плацебо (n=78). Разница снижения частоты парциальных приступов между группами составила 14,4% и была статистически значимой.

Дополнительная терапия при лечении парциальных припадков с вторичной генерализацией или без таковых у взрослых, подростков и детей с 4-х лет с эпилепсией

Эффективность леветирацетама у взрослых была подтверждена в трех двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях, по применению в дозе 1000 мг, 2000 мг и 3000

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

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 60 мг/кг/сут (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/сут или леветирацетамом по 1000–3000 мг/сут, продолжительностью до 121 недели в зависимости от ответа.

Отсутствие припадков в течение 6 месяцев было отмечено у 73% пациентов, принимающих леветирацетам, и 72,8% пациентов, принимающих карбамазепин с контролируемым высвобождением; скорректированная абсолютная разница между курсами лечения составила 0,2% (95% доверительный интервал: –7,8; 8,2). Более половины пациентов не имели припадков в течение 12 месяцев (56,6% и 58,5% пациентов

на леветирацетаме и на карбамазепине с контролем (в соответствии с инструкцией по применению).

При изучении данных реальной клинической практики, сопутствующие противоэпилептические препараты могли быть отменены у определенного числа пациентов, которые ответили на дополнительную терапию леветирацетамом (36 взрослых пациентов из 69).

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

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

В данном исследовании доза леветирацетама составляла 3000 мг/сут в два приема.

58,3% пациентов, принимавших леветирацетам, и 23,3% пациентов, принимавших плацебо, имели, по крайней мере, 50% уменьшение количества дней с миоклоническими припадками за неделю. В течение продолжающегося долгосрочного лечения 28,6% пациентов не имели миоклонических судорог, в течение, по крайней мере, 6 месяцев, и 21% пациентов — в течение, по крайней мере, 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/сут для взрослых и подростков или 60 мг/кг/сут для детей, разделенная на два приема.

72,2% пациентов, принимавших леветирацетам и 45,2% пациентов, принимавших плацебо, показали уменьшение частоты припадков в течение недели на 50 % и более у пациентов с ПГТК припадками. В продолжающемся долгосрочном наблюдении 47,4 % пациентов не имели тонико-клонических припадков в течение, по крайней мере, 6 месяцев

и 31,5% пациентов не имели тонико-клинических приступов в течение 12-месячной мере, одного года.

Фармакокинетика

Не наблюдалось зависимости от пола, расы и времени суток.

Абсорбция

Леветирацетам обладает высокой растворимостью и проницаемостью. Его фармакокинетический профиль является линейным и характеризуется низкой внутрииндивидуальной и межиндивидуальной изменчивостью.

Максимальная концентрация (C_{max}) леветирацетама пролонгированного высвобождения в плазме крови достигается примерно через 4 часа. Время достижения максимальной концентрации (TC_{max}) в плазме крови у леветирацетама пролонгированного высвобождения примерно на 3 часа больше, чем у таблеток с немедленным высвобождением. Однократный прием двух таблеток леветирацетама пролонгированного высвобождения по 500 мг один раз в день приводил к сопоставимым максимальным концентрациям в плазме крови и площади под ними в зависимости от времени, как и прием одной таблетки леветирацетама пролонгированного высвобождения по 500 мг два раза в день натошак. После многократного приема таблеток леветирацетама с пролонгированным высвобождением AUC_{0-24} была аналогична AUC_{0-24} после многократного приема таблеток с немедленным высвобождением. C_{max} и C_{min} были ниже на 17% и 26% после многократного приема таблеток леветирацетама с пролонгированным высвобождением по сравнению с многократным приемом таблеток с немедленным высвобождением. Прием высококалорийного завтрака с высоким содержанием жира перед приемом таблеток леветирацетама с пролонгированным высвобождением приводил к более высокой максимальной концентрации и увеличению среднего времени достижения максимальной концентрации. Среднее время достижения максимальной концентрации (TC_{max}) было на 2 часа больше в случае приема пищи.

Две таблетки леветирацетама пролонгированного высвобождения по 750 мг были биоэквивалентны однократному приему трех таблеток леветирацетама пролонгированного высвобождения по 500 мг.

Распределение

Леветирацетам практически не связывается с белками плазмы крови (менее 10 %).

Биотрансформация

Леветирацетам не подвергается интенсивному метаболизму в организме человека. Основным метаболическим путем (24 % от дозы) является ферментный гидролиз ацетамидной группы. Образование первичного метаболита ucв L057 происходит без

участия изоферментов цитохрома P₄₅₀ печени. Метаболит M3H (исб L057) является фармакологически неактивным.

Кроме того, было определено два второстепенных метаболита. Первый образуется при гидроксилировании пирролидинового кольца (2 % дозы), а второй - при раскрытии пирролидинового кольца (1 % дозы). На долю других неидентифицированных компонентов приходится только 0,6 % дозы. Фармакологическая активность метаболитов неизвестна, выводятся почками.

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 леветирацетама с другими препаратами, и наоборот, является маловероятной.

Элиминация

Период полувыведения (T_{1/2}) леветирацетама 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, почечный клиренс – 0,6 мл/мин/кг. Основной путь выведения почками в неизмененном виде составляет 66% от введенной 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 исб 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 (КК).

Особые группы пациентов

Почечная недостаточность

В контролируемом исследовании влияние леветирацетама с пролонгированным высвобождением у пациентов с нарушениями функции почек не оценивалось. Однако ожидается, что эффект у пациентов, получавших леветирацетама с пролонгированным высвобождением, будет таким же, как и в контролируемых исследованиях леветирацетама с немедленным высвобождением. Пациентам с терминальной стадией почечной недостаточности, находящимся на диализе, рекомендуется применять леветирацетам немедленного высвобождения вместо леветирацетама с пролонгированным высвобождением.

Применение леветирацетама немедленного высвобождения было изучено у взрослых пациентов с различной степенью нарушения функции почек. Общий клиренс леветирацетама в организме снижается у пациентов с нарушением функции почек на 40% в группе с нарушением функции почек легкой степени тяжести (клиренс креатинина = 50-80 мл/мин), на 50% в группе со средней степенью тяжести (клиренс креатинина = 30-50 мл/мин) и на 60% в группе с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина <30 мл/мин). Клиренс леветирацетама коррелирует с клиренсом креатинина. У пациентов с анурией (терминальная стадия почечной недостаточности) общий клиренс в организме снижался на 70% по сравнению с нормальными показателями (клиренс креатинина >80 мл/мин). В течение 4-часового сеанса диализа удаляется до 50 % леветирацетама.

Печеночная недостаточность

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 %. Пациентам с печеночной недостаточностью коррекции дозы не требуется.

Лица пожилого возраста

Фармакокинетика леветирацетама немедленного высвобождения была изучена у 16 пациентов пожилого возраста (возраст 61-88 лет) с клиренсом креатинина от 30 до 74 мл/мин. После перорального приема дважды в день в течение 10 дней общий клиренс препарата в организме снизился на 38%, а период полувыведения у пожилых людей увеличился на 2,5 часа по сравнению со здоровыми взрослыми. Это, скорее всего, связано со снижением функции почек у этих пациентов.

Пол

У женщин (n=12) C_{max} леветирацетама с пролонгированным высвобождением была на 21-30% выше, а AUC - на 8-18% выше, чем у мужчин (n=12). Однако показатели с поправкой на массу тела были сопоставимы.

Раса

Официальные фармакокинетические исследования влияния расовой принадлежности леветирацетама с пролонгированным или немедленным высвобождением не проводились. Однако перекрестные исследования с участием европеоидов (n=12) и азиатов (n=12) показали, что фармакокинетика леветирацетама немедленного высвобождения у представителей двух рас была сопоставимой. Поскольку леветирацетам выводится преимущественно почками и нет существенных расовых различий в клиренсе креатинина, различий в фармакокинетике, обусловленных расовой принадлежностью, не ожидается.

Дети

Было проведено открытое многоцентровое исследование с участием двух параллельных групп для оценки фармакокинетики леветирацетама пролонгированного высвобождения у детей (от 13 до 16 лет) и взрослых (от 18 до 55 лет) с эпилепсией. В исследовании 12 педиатрическим пациентам и 13 взрослым назначали леветирацетам пролонгированного высвобождения перорально (от 1000 до 3000 мг) один раз в день в течение минимум 4 дней и максимум 7 дней лечения. C_{max} и AUC были сопоставимы у детей и взрослых пациентов.

Показания к применению

Лечение парциальных припадков у пациентов с эпилепсией в возрасте 12 лет и старше и весом 50 кг и более.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к леветирацетаму или другим производным пирролидона и/или другим вспомогательным веществам, входящим в состав препарата.

С осторожностью

- пациенты пожилого возраста (старше 65 лет);
- заболевания печени в стадии декомпенсации;
- почечная недостаточность.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Женщины с детородным потенциалом

Женщины детородного возраста должны получить консультацию специалиста. В случае, когда женщина планирует забеременеть, целесообразность применения леветирацетама следует рассмотреть повторно. Как и в случае применения других противоэпилептических препаратов, следует избегать внезапного прекращения приема леветирацетама, поскольку это может привести к эпилептическим припадкам, которые могут иметь серьезные последствия для женщины и нерожденного ребенка. По мере возможности, предпочтение следует отдавать монотерапии, потому что терапия несколькими

противоэпилептическими препаратами, в сравнении с монотерапией леветирацетамом (более 1800 женщин, среди которых более 1500 получали препарат в течение 1-го триместра беременности), не подтвердил увеличение риска тяжелых аномалий развития. Имеются только ограниченные данные о неврологическом развитии детей, чьи матери получали монотерапию леветирацетамом во время беременности. Тем не менее, текущие эпидемиологические исследования (с участием около 100 детей) не предполагают повышенного риска нарушения или задержек нервно-психического развития.

Беременность

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

Леветирацетам можно применять во время беременности, если после тщательной оценки его применение признается клинически необходимым. В этом случае рекомендуется применять минимальную эффективную дозу.

Физиологические изменения в организме женщины во время беременности могут влиять на концентрацию 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.

Период грудного вскармливания

Леветирацетам выделяется с грудным молоком. Нет данных о влиянии леветирацетама на грудного ребенка или о влиянии на выработку молока.

Польза грудного вскармливания для развития и здоровья должна учитываться наряду с клинической потребностью матери в леветирацетаме и любыми потенциальными неблагоприятными эффектами леветирацетама или основного состояния матери на грудного ребенка.

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

Таблетки принимают внутрь, запивая достаточным количеством жидкости

Таблетки пролонгированного высвобождения принимают целиком. Таблетки нельзя разжевывать, измельчать и делить.

После приема внутрь, во рту может ощущаться горький привкус.

Рекомендуемая доза 1000 мг один раз в сутки.

Рекомендуемая доза для монотерапии (с 16 лет) и в составе дополнительной терапии одинакова.

Взрослым и подросткам (от 12 до 17 лет) с массой тела 50 кг и более начальная терапевтическая доза составляет 1000 мг один раз в сутки.

Суточная доза может быть скорректирована с шагом 1000 мг каждые 2 недели.

В зависимости от клинической реакции и переносимости препарата суточная доза может быть увеличена до максимальной - 3000 мг в сутки.

В зависимости от клинической реакции и переносимости препарата может быть назначена более низкая начальная доза – 500 мг 1 раз в сутки.

В связи с отсутствием нужной дозировки, рекомендуется начинать лечение с приема препарата в форме раствора для приема внутрь.

Подростки (от 12 до 17 лет) с массой тела менее 50 кг

Врач должен назначить препарат в наиболее подходящей лекарственной форме и дозировке в зависимости от возраста, массы тела пациента и необходимой терапевтической дозы.

Следует применять минимальную эффективную дозу.

Отмена терапии

Следует избегать резкой отмены препарата, чтобы снизить риск увеличения частоты припадков и эпилептического статуса. Как и большинство противосудорожных препаратов, леветирацетам с пролонгированным высвобождением, обычно следует отменять постепенно из-за риска увеличения частоты припадков и эпилептического статуса. Если отмена препарата необходима из-за серьезной нежелательной реакции, можно рассмотреть возможность быстрого прекращения приема.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста и пациенты с нарушением функции почек

В контролируемых испытаниях эпилепсии не было достаточного количества пожилых пациентов, чтобы адекватно оценить эффективность леветирацетама у этих пациентов. Ожидается, что безопасность леветирацетама у пожилых пациентов в возрасте 65 лет и старше будет сопоставима с безопасностью, наблюдаемой в клинических исследованиях таблеток леветирацетама с немедленным высвобождением.

В клинических исследованиях леветирацетама с немедленным высвобождением приняли участие 347 пациентов в возрасте 65 лет и старше. В целом различий в безопасности между этими пациентами и более молодыми пациентами не наблюдалось. В

контролируемых испытаниях эпилепсии не было достигнуто достаточных результатов у пожилых пациентов, чтобы адекватно оценить эффективность леветирацетама с немедленным высвобождением у этих пациентов.

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:

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

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

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

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

Коррекция дозы для взрослых и подростков с массой тела более 50 кг и нарушением функции почек

Почечная недостаточность	КК (мл/мин/1,73 м ²)	Режим дозирования
Норма	> 80	от 1000 до 3000 мг 1 раз в сутки
Легкая	50-79	от 1000 до 2000 мг 1 раз в сутки
Умеренная	30-49	от 500 до 1500 мг 1 раз в сутки
Тяжелая	< 30	от 500 до 1000 мг 1 раз в сутки

Пациенты с нарушением функции печени легкой и средней степени тяжести

Пациентам с нарушением функции печени легкой и средней степени тяжести коррекции режима дозирования не требуется. У пациентов с декомпенсированным нарушением функции печени и тяжелой печеночной 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 м² рекомендуется сокращение суточной дозы на 50 %.

Пациентам с заболеваниями почек и декомпенсированными заболеваниями печени

рекомендуется исследование функции почек перед началом лечения. При нарушении функции почек может потребоваться коррекция дозы.

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.

Частота развития нежелательных реакций представлена следующим образом: *очень часто* ($\geq 1/10$); *часто* ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); *нечасто* ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$); *редко* ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1000$); *очень редко* ($< 1/10\ 000$); *частота неизвестна* (не может быть оценена на основе имеющихся данных).

Инфекции и инвазии

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 реакция с эозинофилией и системными проявлениями (DRESS-синдром), гиперчувствительность (включая ангионевротический отек и анафилаксию).

Нарушения метаболизма и питания

Часто: анорексия;

Нечасто: увеличение массы тела, снижение массы тела;

Редко: гипонатриемия.

Психические нарушения

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, бред.

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, нарушение походки, энцефалопатия, аггравация судорог.

Нарушения со стороны органа зрения

Нечасто: диплопия, нечеткость зрения.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта

Часто: вертиго.

Нарушения со стороны сердца

Редко: удлинённый интервал QT на электрокардиограмме (ЭКГ).

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Часто: кашель.

Желудочно-кишечные нарушения

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 кожи и подкожных тканей

Часто: сыпь;

Нечасто: алопеция, экзема, зуд;

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

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани

Нечасто: мышечная слабость, миалгия;

Редко: рабдомиолиз и увеличение уровня креатинфосфокиназы в крови.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Редко: острая почечная недостаточность.

Общие нарушения и реакции в месте введения

Часто: астения/усталость.

Травмы, интоксикации и осложнения процедур

Нечасто: случайные повреждения.

Описание отдельных нежелательных реакций

Риск анорексии выше при одновременном применении леветирацетама и топирамата.

В ряде случаев наблюдалось восстановление волосяного покрова после отмены леветирацетама.

В некоторых случаях панцитопении регистрировались угнетение и угнетение мозга. Распространенность рабдомиолиза и увеличения уровня креатинфосфокиназы в крови существенно выше у пациентов из Японии, по сравнению с представителями других национальностей.

Случаи энцефалопатии обычно возникали в начале лечения (от нескольких дней до нескольких месяцев) и были обратимыми после прекращения лечения.

Дети

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

В двойном слепом плацебо контролируемом исследовании, целью которого было показать, что 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 Аченбаха (Achenbach) - было выявлено агрессивное поведение в группе пациентов, принимающих леветирацетам. Однако пациенты, принимавшие леветирацетам в ходе долгосрочного наблюдения в открытой фазе исследования, не демонстрировали ухудшения поведенческого и эмоционального статуса, в частности, показатели агрессивного поведения не ухудшались по сравнению с исходным уровнем.

Передозировка

Симптомы

Сонливость, возбуждение, 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 50 % за 4 ч).

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, фенobarбитала, ламотриджина, габапентина и примидона) и эти противоэпилептические препараты не влияют на фармакокинетику леветирацетама.

Как и у взрослых, данные в пользу клинически значимых лекарственных взаимодействий у детей, получающих леветирацетам в дозе до 60 мг/кг/сут, отсутствуют.

Ретроспективный анализ фармакокинетических взаимодействий у детей и подростков с эпилепсией (от 4 до 17 лет) подтвердил, что применение леветирацетама перорально в режиме дополнительной терапии не влияло на равновесную концентрацию в сыворотке карбамазепина и вальпроата, принимаемых одновременно. Тем не менее, согласно имеющимся данным, клиренс леветирацетама у детей, получающих лечение фермент-индуцирующими противоэпилептическими средствами, на 20 % выше. Корректировки дозы не требуется.

Пробенецид

Пробенецид (по 500 мг 4 раза в сутки) является блокатором канальцевой секреции в почках, показано, что он ингибирует почечный клиренс основного метаболита, но не леветирацетама. Почечный клиренс *ucb* L057 в присутствии пробенецида снижался на 60%, что, вероятно, связано с конкурентным ингибированием канальцевой секреции *ucb* L057.

Ожидается, что другие лекарственные средства, экскретирующиеся посредством активной канальцевой секреции, могут снижать почечный клиренс основного метаболита. Влияние леветирацетама на пробенецид не изучалось; влияние леветирацетама на другие лекарственные препараты, экскретирующиеся путем активной канальцевой секреции, включая нестероидные противовоспалительные препараты и сульфонамид, неизвестно.

Метотрексат

При одновременном применении леветирацетама и метотрексата было отмечено снижение клиренса метотрексата, приводящее к повышению концентрации метотрексата в крови до

потенциально токсических уровней или продления периода воздействия такой концентрации. У пациентов, получающих оба лекарственных препарата, следует контролировать уровень метотрексата и леветирацетама в плазме крови.

Пероральные контрацептивы

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). Одновременный прием пероральных контрацептивов и леветирацетама не влиял на фармакокинетику леветирацетама.

Дигоксин

Леветирацетам в суточной дозе 2000 мг не влияет на фармакокинетику и фармакодинамику дигоксина, принимаемого в дозе 0,25 мг ежедневно. Одновременное применение дигоксина не влияло на фармакокинетику леветирацетама.

Варфарин

Леветирацетам в суточной дозе 2000 мг не влиял на фармакокинетику варфарина R и S типа. Леветирацетам не влиял на протромбиновое время. Одновременное применение варфарина не влияло на фармакокинетику леветирацетама.

Слабительные средства

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

Особые указания

Ненормальное и агрессивное поведение

Леветирацетам может вызывать психотические симптомы и поведенческие нарушения, включая раздражительность и агрессивность. Пациенты, получающие леветирацетам, должны регулярно наблюдаться на предмет выявления развития определенных психиатрических признаков, указывающих на важные изменения настроения и/или личности. Если такое поведение замечено, следует рассмотреть потенциальную адаптацию к лечению или его постепенное прекращение.

Суицидальное поведение и идеи

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 возникновения риска не известен.

Таким образом, при лечении леветирацетамом следует осуществлять контроль за признаками депрессии и/или суицидального мышления и поведения и при необходимости проводить надлежащее лечение. Пациентов (и их опекунов) необходимо предупредить о том, что в случае появления признаков депрессии и/или суицидального мышления или поведения, им следует обратиться к врачу.

Сонливость и усталость

Леветирацетам, таблетки с пролонгированным высвобождением, могут вызывать сонливость и усталость. Эти симптомы чаще всего возникают в течение первых 4-х недель лечения.

Анафилаксия и ангионевротический отек

Леветирацетам, таблетки с пролонгированным высвобождением, может вызвать анафилаксию или ангионевротический отек после приема первой дозы или в любое время во время лечения. У пациентов, получающих леветирацетам, могут наблюдаться такие симптомы как артериальная гипотензия, крапивница, сыпь, нарушение дыхания, отек лица, губ, ротовой полости, глаз, языка, горла и стоп. Некоторые из этих реакций опасны для жизни и требуют немедленной медицинской помощи. Если во время приема Левипил Сан® у пациента возникают какие-либо симптомы анафилаксии, прием препарата следует немедленно прекратить и обратиться за медицинской помощью. Повторный прием леветирацетама противопоказан.

Серьезные дерматологические реакции

Сообщалось о серьезных дерматологических реакциях, включая синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз, у пациентов, получавших леветирацетам, таблетки с пролонгированным высвобождением. Среднее время появления симптомов составляет от 14 до 17 дней, но были описаны случаи возникновения данных синдромом через четыре месяца после начала лечения. Также сообщалось о повторении серьезных кожных реакций после повторного приема леветирацетама. Прием препарата Левипил Сан® следует прекратить при первых признаках сыпи, за исключением случаев, когда сыпь явно не связана с приемом препарата. Если признаки или симптомы указывают на возникновение синдрома Стивенса-Джонсона и токсического эпидермального некролиза, не следует возобновлять прием этого препарата и следует рассмотреть альтернативную терапию.

Трудности с координацией

В контролируемых исследованиях леветирацетама, таблеток с пролонгированным

высвобождением не наблюдалось трудностей с координацией, однако количество пациентов было значительно меньше, чем количество пациентов, принимавших леветирацетам, таблетки немедленного высвобождения. Тем не менее, нежелательные реакции, наблюдавшиеся в контролируемых исследованиях леветирацетама, таблеток с немедленным высвобождением, могут возникать и у пациентов, принимающих леветирацетам, таблетки пролонгированного высвобождения.

В общей сложности 3,4% пациентов, получавших леветирацетам, таблетки с немедленным высвобождением, испытывали трудности с координацией, в виде атаксии, нарушения походки или нарушения координации, по сравнению с 1,6% пациентов, получавших плацебо. В общей сложности 0,4% пациентов прекратили лечение леветирацетамом, таблетки с немедленным высвобождением из-за атаксии по сравнению с пациентами, получавшими плацебо. У 0,7% пациентов, получавших леветирацетам, таблетки с немедленным высвобождением, доза была снижена из-за проблем с координацией, а у 0,2% пациентов, получавших плацебо, доза была снижена из-за обострения атаксии. Эти симптомы чаще всего возникали в течение первых 4-х недель лечения.

Нарастание выраженности судорог

Как и другие противосудорожные препараты, леветирацетам в редких случаях может увеличивать частоту или тяжесть приступов. Об этом парадоксальном эффекте чаще всего сообщалось в течение первого месяца после начала приема леветирацетама или увеличения дозы, и он был обратимым после отмены препарата или снижения дозы. Пациентам следует немедленно проконсультироваться со своим врачом в случае ухудшения течения заболевания.

Гематологические нарушения

Леветирацетам, таблетки с пролонгированным высвобождением может вызывать гематологические нарушения. В ходе клинических исследований были отмечены такие нарушения, как снижение количества лейкоцитов и нейтрофилов, а также эритроцитов. Другие нарушения включают снижение уровня гемоглобина и гематокрита, а также увеличение количества эозинофилов. У некоторых пациентов также могут наблюдаться агранулоцитоз, панцитопения и тромбоцитопения. Анализ крови, с подсчетом форменных элементов крови, рекомендован пациентам, у которых возникает сильная слабость, гипертермия, рецидивирующие инфекции или нарушения свертывания крови.

Контроль возникновения судорог во время беременности

Физиологические изменения могут постепенно снижать концентрацию леветирацетама в плазме крови на протяжении всей беременности. Это снижение становится более выраженным в третьем триместре. Рекомендуется тщательное наблюдение за

пациентками во время беременности. Тщательный мониторинг продолжать и в послеродовой период, особенно если доза препарата была изменена во время беременности.

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.

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.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Эпилепсия включена в Перечень медицинских противопоказаний к управлению транспортным средством в соответствии с Постановлением Правительства Российской Федерации от 29.12.2014 № 1604 «О перечнях медицинских противопоказаний, медицинских показаний и медицинских ограничений к управлению транспортным средством».

Форма выпуска

Таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые оболочкой 500 мг, 750 мг.

Таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые оболочкой, 500 мг:

10 таблеток в блистере из ОПА-Ал-ПВХ и алюминиевой фольги. 3 или 6 блистеров вместе с инструкцией по применению в картонной пачке.

Таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые оболочкой, 750 мг:

6 таблеток в блистере из ОПА-Ал-ПВХ и алюминиевой фольги. 5 или 10 блистеров вместе с инструкцией по применению в картонной пачке.

Условия хранения

При температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения

Сан Фармасьютикал Индастриз Лтд.,

Сан Хауз, Плот № 201 Б/1, Вестерн Экспресс Хайвэй, Горегаон (Ист), Мумбаи - 400063,
Махараштра, Индия

Sun Pharmaceutical Industries Ltd.,

Sun House, Plot No. 201 B/1, Western Express Highway, Goregaon (East), Mumbai - 400063,
Maharashtra, India

Производитель

Сан Фармасьютикал Индастриз Лтд.,

Халол Барода Хайвэй, Халол - 389 350, Дист. Папчмахан, Гуджарат, Индия

Sun Pharmaceutical Industries Ltd.,

Halol Baroda Highway, Halol - 389 350, Dist. Panchmahal, Gujarat, India

Претензии потребителей направлять в представительство компании Сан Фармасьютикал Индастриз Лтд. по адресу:

Россия, 107023, г. Москва, ул. Электrozаводская, д. 27, стр. 8, офисы 29, 30. Тел.: +7 (495) 234-56-11

Руководитель отдела регистрации ЛС



Р.Р. Сулейманов