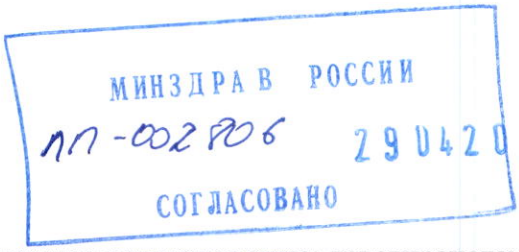
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Тирапол



Регистрационный номер:

Торговое наименование препарата: Тирапол

Международное непатентованное или группировочное наименование: леветирацетам

Лекарственная форма: раствор для приема внутрь

Состав

1 мл раствора содержит:

Действующее вещество: леветирацетам – 100,00 мг.

Вспомогательные вещества: ацесульфам калия (Е950) – 4,50 мг, аммония глицирризинат – 1,50 мг, лимонной кислоты моногидрат – 0,06 мг, глицерол (Е422) – 200,00 мг, мальтитол жидкий (Е965) – 300,00 мг, метилпарагидроксибензоат (Е218) – 2,70 мг, пропилпарагидроксибензоат (Е216) – 0,30 мг, натрия цитрата дигидрат – 1,05 мг, ароматизатор виноградный – 0,30 мг, вода очищенная до 1 мл.

Описание

Прозрачный, бесцветный раствор.

Фармакотерапевтическая группа: противоэпилептическое средство.

Код АТХ: [N03AX14]

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Леветирацетам – активное вещество препарата Тирапол – 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, но очевидно, что он отличается от механизма действия известных противоэпилептических препаратов.

Эксперименты *in vitro* и *in vivo* показали, что леветирацетам не влияет на основные характеристики клеток и нормальную трансмиссию.

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

Активность препарата подтверждена в отношении как фокальных, так и генерализованных эпилептических припадков (эпилептиформные проявления/ фотопароксизмальная реакция). Леветирацетам индуцирует защиту от судорог в разнообразных моделях животных. 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.

Фармакокинетика

Леветирацетам обладает высокой растворимостью и проницаемостью.

Фармакокинетический профиль линейный с низкой вариабельностью и сопоставим у здоровых добровольцев и больных эпилепсией. После повторного введения изменения клиренса не наблюдалось.

Не наблюдалось зависимости фармакокинетики от пола, расы и времени суток. Всасывание происходит полностью и носит линейный характер, благодаря чему концентрация в плазме может быть предсказана, исходя из принятой дозы леветирацетама, выраженной в мг/кг массы тела.

У взрослых и детей наблюдалось значимое соответствие между концентрацией в слюне и концентрацией в плазме (соотношение концентрации слюна/плазма варьировалось от 1 до 1,7 для таблеток и аналогично через 4 часа после приема внутрь для раствора).

Всасывание

После приема внутрь леветирацетам хорошо абсорбируется из желудочно-кишечного тракта. Степень всасывания не зависит от дозы и времени приема пищи. Биодоступность составляет около 100 %. Максимальная концентрация в плазме крови (C_{max}), достигается через 1,3 часа после перорального приема леветирацетама в дозе 1000 мг и при однократном приеме составляет 31 мкг/мл, после повторного приема (2 раза в сутки) – 43 мкг/мл.

Распределение

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

Метаболизм

Леветирацетам неактивно метаболизируется в человеческом организме. Главный путь метаболизма (24 % от дозы) происходит путем ферментативного гидролиза ацетамидной группы. Образование первичного фармакологически неактивного метаболита (ucb L057) происходит без участия цитохрома P450 печени. Гидролиз ацетамидной группы был минимальным для большого количества тканей, включая клетки крови.

Определено также два второстепенных метаболита. Первый получен путем гидроксилирования пирролидонового цикла (1,6 % от дозы) и второй – путем открытия пирролидонового цикла (0,9 % от дозы). Другие найденные компоненты составляют 0,6 % от дозы.

Леветирацетам не влияет на ферментативную активность гепатоцитов. В условиях *in vitro* леветирацетам и его основной метаболит не ингибировали основные изоферменты цитохрома P450 (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 и 1A2), а также активность глюкуронил-трансферазы (UGT1A1 и UGT1A6) и эпоксид-гидроксилазы. Леветирацетам не влиял также на глюкуронирование вальпроевой кислоты *in vitro*.

В культуре человеческих гепатоцитов леветирацетам не влияет или очень мало влияет на ферментативную активность гепатоцитов CYP1A2, SULT1E1 и UGT1A1. Леветирацетам вызывает незначительную индукцию CYP2B6 и CYP3A4.

Выведение

Большая часть препарата (95 %) выводится почками (около 93 % выводится в течение 48 часов). На долю общей экскреции леветирацетама и его основного метаболита приходилось 66 % и 24 % от дозы соответственно. Почечный клиренс леветирацетама и ucb L057 составил 0,6 и 4,2 мл/мин/кг, соответственно. Это свидетельствует о том, что леветирацетам выводится путем клубочковой фильтрации с последующей канальцевой реабсорбцией, а также что первичный метаболит препарата выводится путем активной

канальцевой секреции в дополнение к клубочковой фильтрации. Выведение леветирацетама коррелирует с клиренсом креатинина.

Выведение с фекалиями составляет 0,3 % от дозы.

Средняя величина общего клиренса составляет 0,96 мл/мин/кг.

Период полувыведения ($T_{1/2}$) из плазмы крови взрослого человека составляет 7 ± 1 ч и не зависит от способа введения и режима дозирования или повторного введения.

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 и степени почечной недостаточности. 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 от 4 до 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 по сравнению со взрослыми и находится в прямой зависимости от массы тела.

После повторного перорального введения в дозе 20-60 мг/кг массы тела детям 4-12 лет максимальная плазменная концентрация достигается через 0,5-1,0 часа и увеличивается линейно и пропорционально дозе. Средняя величина общего клиренса составляет 1,1 мл/мин/кг.

Дети от 1 месяца до 4 лет

$T_{1/2}$ у детей в возрасте от 1 месяца до 4 лет после однократного перорального введения 20 мг/кг массы тела раствора для приема внутрь в концентрации 100 мг/мл составляет 5,3 часа. Максимальная плазменная концентрация достигается примерно через 1 час после приема препарата. Средняя величина общего клиренса составляет 1,5 мл/мин/кг.

При проведении популяционного фармакокинетического анализа у пациентов в возрасте от 1 месяца до 16 лет показано, что клиренс и наблюдаемый объем распределения имели значимую зависимость по отношению к массе тела (клиренс увеличивался прямо

пропорционально с увеличением массы тела). Возраст также влиял на оба параметра. Этот эффект был более явным для пациентов раннего возраста и убывал с увеличением возраста, становясь незначительным к 4 годам.

Показания к применению

В качестве монотерапии при лечении:

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

В составе комплексной терапии при лечении:

- парциальных припадков с вторичной генерализацией или без таковой у взрослых и детей старше 1 месяца 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 к любым компонентам препарата;
- нарушение толерантности к фруктозе;
- детский возраст до 1 месяца (безопасность и эффективность не установлены).

С осторожностью

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

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Женщины детородного возраста

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, может быть связана с повышенным риском врожденных пороков 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 препаратом леветирацитам 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 леветирацетама в плазме. 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, поэтому грудное вскармливание при лечении препаратом не рекомендуется.

Однако, если лечение леветирацетамом необходимо в период кормления, 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.

Монотерапия

Взрослые и подростки 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). Максимальная суточная доза составляет 3000 мг (по 1500 мг 2 раза в сутки).

В составе комплексной терапии

Взрослые с 18 лет и подростки (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.

Применение у особых групп пациентов

Пациенты с почечной недостаточностью

Поскольку леветирацетам выводится из организма почками, при назначении препарата *пациентам с почечной недостаточностью и пациентам пожилого возраста (65 лет и старше)* дозу следует корректировать в зависимости от величины клиренса креатинина.

Клиренс креатинина (КК) 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:

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

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, детей и новорожденных, используя следующую формулу (формула Шварца):

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

ks = 0,45 для детей до 1 года;

ks = 0,55 для детей до 13 лет и подростков женского пола;

ks = 0,7 для подростков мужского пола.

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

Почечная недостаточность	*КК (мл/мин/1,73 м^2)*	*Режим дозирования*	
		возраст от 1 до 6 месяцев	*возраст от 6 до 23 месяцев*
Норма	>80	7-21 мг/кг (0,07-0,21 мл/кг) 2 раза в сутки	10-30 мг/кг (0,10-0,30 мл/кг) 2 раза в сутки
Легкая	50-79	7-14 мг/кг (0,07-0,14 мл/кг) 2 раза в сутки	10-20 мг/кг (0,10-0,20 мл/кг) 2 раза в сутки
Умеренная	30-49	3,5-10,5 мг/кг (0,035-0,105 мл/кг) 2 раза в сутки	5-15 мг/кг (0,05-0,15 мл/кг) 2 раза в сутки
Тяжелая	<30	3,5-7 мг/кг (0,035-0,07 мл/кг) 2 раза в сутки	5-10 мг/кг (0,05-0,10 мл/кг) 2 раза в сутки
Терминальная стадия (пациенты, находящиеся на диализе*)	---	7-14 мг/кг (0,07-0,14 мл/кг) 1 раз в сутки (1)(3)	10-20 мг/кг (0,10-0,20 мл/кг) 1 раз в сутки (2) (4)

(1) - 10,5 мг/кг (0,105 мл/кг) рекомендованная нагрузочная доза в первые сутки лечения;

(2) - 15 мг/кг (0,15 мл/кг) рекомендованная нагрузочная доза в первые сутки лечения;

(3) - рекомендованная поддерживающая доза после диализа 3,5-7 мг/кг (0,035-0,07 мл/кг);

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

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

У пациентов с тяжелым 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 рекомендуется сокращение суточной дозы на 50 %.

Применение у детей

Детям в возрасте от 6 месяцев до 23 месяцев, детям в возрасте от 2 лет до 11 лет и подросткам от 12 лет до 17 лет с массой тела менее 50 кг

Лечение следует начинать с дозы 20 мг/кг массы тела, разделенной на 2 приема (по 10 мг/кг массы тела 2 раза в сутки). В зависимости от клинической реакции и переносимости препарата суточная доза может быть увеличена до 30 мг/кг 2 раза в сутки. Изменение дозы на 20 мг/кг (по 10 мг/кг массы тела 2 раза в сутки) массы тела может осуществляться каждые 2 недели. Следует применять минимальную эффективную дозу.

Рекомендуемые дозировки детям (от 6 месяцев) и подросткам:

Масса тела	**Начальная доза (10 мг/кг 2 раза в сутки)**	**Максимальная доза (30 мг/кг 2 раза в сутки)**
6 кг*	60 мг (0,6 мл) 2 раза в сутки	180 мг (1,8 мл) 2 раза в сутки
10 кг*	100 мг (1 мл) 2 раза в сутки	300 мг (3 мл) 2 раза в сутки
15 кг*	150 мг (1,5 мл) 2 раза в сутки	450 мг (4,5 мл) 2 раза в сутки
20 кг*	200 мг (2 мл) 2 раза в сутки	600 мг (6 мл) 2 раза в сутки
25 кг*	250 мг 2 раза в сутки	750 мг 2 раза в сутки
от 50 кг**	500 мг 2 раза в сутки	1500 мг 2 раза в сутки

*Детям с массой тела 25 кг или менее предпочтительно начинать лечение с приема раствора для приема внутрь Тирапол 100 мг/мл.

**Дозировка для детей и подростков с массой тела более 50 кг такая же, как и у взрослых.

Дети в возрасте от 1 месяца до 6 месяцев

Начальная лечебная доза равна 7 мг/кг два раза в сутки.

В зависимости от клинической эффективности и переносимости, доза может быть увеличена до 21 мг/кг два раза в сутки. Изменение дозы не должно превышать плюс или

минус 7 мг/кг два раза в сутки каждые две недели. Следует назначать минимальную эффективную дозу.

Рекомендации по дозировке для детей в возрасте до 6 месяцев

Масса тела	**Начальная доза (7 мг/кг два раза в сутки)**	**Максимальная доза (21 мг/кг два раза в сутки)**
4 кг	28 мг (0,3 мл) два раза в сутки	84 мг (0,85 мл) два раза в сутки
5 кг	35 мг (0,35 мл) два раза в сутки	105 мг (1,05 мл) два раза в сутки
7 кг	49 мг (0,5 мл) два раза в сутки	147 мг (1,5 мл) два раза в сутки

Дозирование раствора осуществляют с помощью мерных шприцев, входящих в комплект поставки препарата.

Имеются шприцы номинальной вместимостью:

- 12 мл (соответствует 1200 мг леветирацетама) и с ценой деления 0,25 мл (соответствует 25 мг) для детей в возрасте 4 лет и старше, подростков и взрослых;
- 3 мл (соответствует 300 мг) с ценой деления 0,1 мл (соответствует 10 мг) для детей в возрасте от 6 месяцев до 4 лет;
- 1 мл (соответствует 100 мг) и ценой деления 0,05 мл (соответствует 5 мг) для детей в возрасте от 1 месяца до 6 месяцев.

Отмеренную дозу препарата разводят в стакане питьевой воды или детской бутылочке.

Инструкция по дозированию раствора с помощью мерного шприца:

– Откройте флакон: для этого нажмите на колпачок и поверните его против часовой стрелки (рис. 1).

– Отделите адаптер от шприца (рис. 2). Вставьте адаптер шприца в горлышко флакона, убедитесь в хорошей фиксации, затем возьмите шприц и поместите его в адаптер.

– Переверните флакон вверх дном (рис. 3).

– Наполните шприц небольшим количеством раствора, потянув поршень вниз, затем нажмите на поршень вверх для удаления пузырьков воздуха (рис. 4a, 4b).

– Заполните шприц раствором, потянув поршень до деления, соответствующего количеству миллилитров (мл) раствора назначенной врачом дозы (рис. 4c).

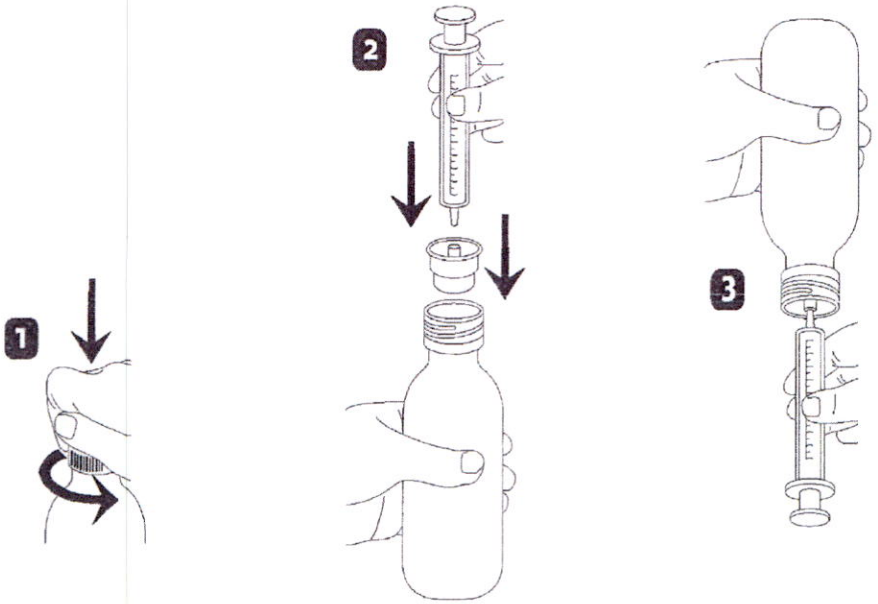
– Переверните флакон с горлышком вверх и вытащите шприц из адаптера.

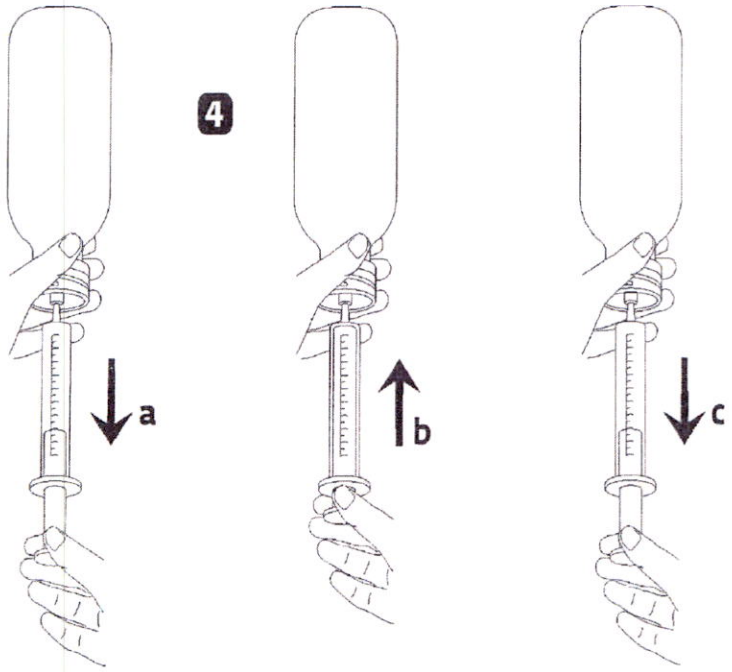
– Введите содержимое шприца в стакан с питьевой водой или детскую бутылочку, надавив на поршень до упора (рис. 5).

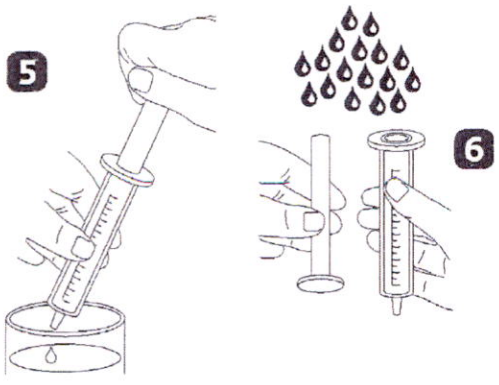
– Необходимо выпить полностью все содержимое стакана (или детской бутылочки).

– Промойте шприц питьевой водой (рис. 6).

– Закройте флакон навинчивающейся крышкой.


1
2
3


4
a
b
c


5
6

Побочное действие

Представленный ниже профиль нежелательных явлений основан на анализе результатов плацебо-контролируемых исследований, а также опыте постмаркетингового 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) и очень редко (<1/10 000).

MedDRA	Очень частые	Частые	Нечастые	Редкие
Инфекционные и паразитарные заболевания	Назофарингит			Инфекции
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы			Тромбоцитопения, лейкопения	Панцитопения, агранулоцитоз, нейтропения
Нарушения со стороны иммунной системы				Лекарственная реакция с эозинофилией и системными проявлениями (DRESS-синдром)
Нарушения со стороны обмена веществ и питания		Анорексия	Снижение массы тела, увеличение массы тела	Гипонатриемия
Нарушения психики		Депрессия, Враждебность / агрессивность, тревога, бессонница, Нервозность/ раздражитель-ность	Попытки суицида, суицидальные намерения, психотические расстройства, поведенческие расстройства, галлюцинации, гневливость, спутанность сознания, эмоциональная лабильность / переменчивость настроения, возбуждение, панические атаки	Суицид, расстройство личности, нарушение мышления, бред
Нарушения со стороны нервной	Сонливость, головная боль	Судороги, нарушение равновесия,	Амнезия, ухудшение памяти, нарушение	Хореоатетоз, дискинезия, гиперкинезия,

системы		головокружение, летаргия, тремор	координации / атаксия, парестезии, снижение концентрации внимания	нарушение походки, энцефалопатия
Нарушения со стороны органа зрения			Диплопия, нечеткость зрения	
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения		Вертиго		
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения		Кашель		
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта		Боль в животе, диарея, диспепсия, рвота, тошнота		Панкреатит
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей			Изменения функциональных проб печени	Печеночная недостаточность, гепатит
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей				Острая почечная недостаточность
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		Сыпь	Алопеция, экзема, зуд	Токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, многоформная эритема
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани			Миалгия, мышечная слабость	Рабдомиолиз и увеличение уровня креатинфосфокиназы в крови
Общие расстройства и нарушения в месте введения		Астения / усталость		

Травмы, интоксикации и осложнения манипуляций			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 регистрировалось угнетение костного 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, за исключением отклонений поведения и психических нарушений, которые чаще наблюдались у детей, чем у взрослых. У детей и подростков в возрасте от 4 до 16 лет по сравнению с другими возрастными группами и профилем безопасности в целом 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 по сравнению с другими возрастными группами и профилем безопасности в целом чаще регистрировали следующие нежелательные реакции: раздражительность (очень часто, 11,7 %) и нарушение координации (часто, 3,3 %).

Передозировка

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

Лечение: Специфического антидота для леветирацетама нет. Лечение передозировки симптоматическое и может включать гемодиализ. Эффективность выведения при гемодиализе для леветирацетама составляет 60 %, для его первичного метаболита – 74 %.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Противоэпилептические препараты

Леветирацетам не влияет на концентрацию в плазме противоэпилептических препаратов (фенитоина, карбамазепина, вальпроевой кислоты, фенобарбитала, ламотриджина, габапентина, топирамата и примидона) и эти противоэпилептические препараты не влияют на концентрацию леветирацетама.

Клиренс леветирацетама был на 22 % выше у детей, принимающих противосудорожные средства – индукторы микросомальных ферментов печени по сравнению с детьми, не принимающими их.

Пробенецид

Снижение почечной секреции первичного метаболита наблюдалось при приеме пробенецида в дозе 500 мг 4 раза в день. Эффект леветирацетама при одновременном приеме с пробенецидом не изучался, также он неизвестен при приеме с такими препаратами как нестероидные противовоспалительные средства, сульфанилмиды и метотрексат.

Метотрексат

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

Противозачаточные препараты и другие фармакокинетические взаимодействия

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

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

Дигоксин, пероральные противозачаточные средства и варфарин не влияют 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.

Прием пищи и алкоголь

Полнота всасывания леветирацетама не изменяется под воздействием пищи, при этом скорость всасывания несколько снижается.

Данных по взаимодействию леветирацетама с алкоголем нет.

Особые указания

Нарушение функции почек

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

Количество форменных элементов крови

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

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 превышение риска развития суицидального мышления и поведения. Механизм повышения риска не известен.

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

Дети

Имеющиеся данные о применении леветирацетама у детей указывают на отсутствие влияния данного препарата на рост и половое созревание. Тем не менее, долгосрочные

эффекты на способность к обучению, умственные способности, рост, эндокринную функцию, половое созревание и детородный потенциал детей остаются неизвестными.

Вспомогательные вещества

Препарат содержит натрий, это следует учитывать пациентам, находящимся на диете с ограничением натрия.

Возможное влияние лекарственного препарата на способность к управлению 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».

Формы выпуска

Раствор для приема внутрь, 100 мг/мл.

По 150 мл или 300 мл во флакон коричневого стекла, укупоренный полиэтиленовой навинчивающейся крышкой с защитой от открывания детьми и кольцом контроля первого вскрытия.

Один флакон вместе с инструкцией по применению и мерным шприцем (на 1 мл или 3 мл – для флакона 150 мл, или на 12 мл – для флакона 300 мл) с переходным адаптером помещают в картонную пачку.

Условия хранения

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

Вскрытый флакон необходимо использовать в течение 7 месяцев.

Не применять после истечения срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель

Медана Фарма Акционерное Общество

98-200 Серадз, ул. Польской Организации Войсковой 57, Польша.

Владелец регистрационного удостоверения

Фармацевтический завод «ПОЛЬФАРМА» АО

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 Алексеева К.С.