МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП - 002808 - 120115
СОГЛАСОВАНО

ИНСТРУКЦИЯ
по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Леветирацетам Люпин

Регистрационный номер:

Торговое название препарата: Леветирацетам Люпин

Международное непатентованное название: леветирацетам

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав

Одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

действующее вещество: леветирацетам (в пересчете на сухое вещество) 250 мг, или 500 мг, или 1000 мг;

вспомогательные вещества: крахмал кукурузный 36,275 мг / 72,55 мг / 145,1 мг, кремния диоксид коллоидный 5 мг / 10 мг / 20 мг, кроскармеллоза натрия 7,5 мг / 15 мг / 30 мг, повидон К-30 6,5 мг / 13 мг / 26 мг, целлюлоза микрокристаллическая (Avicel PH 102) 16,25 мг / 32,5 мг / 65 мг, тальк 2,5 мг / 5 мг / 10 мг, магния стеарат 0,975 мг / 1,95 мг / 3,9 мг;

состав оболочки: дозировка 250 мг: опадрай AMB 84F80803 синий 9,75 мг [поливиниловый спирт частично гидролизованный 40 %, титана диоксид (E171) 21,5 %, тальк 14,8 %, макрогол-6000 10,1 %, макрогол-3350 10,1 %, лак алюминиевый на основе индигокармина 3,5 %];

дозировка 500 мг: опадрай AMB 84F82508 желтый 19,5 мг [поливиниловый спирт частично гидролизованный 40 %, титана диоксид (E171) 24,01 %, тальк 14,8 %, макрогол-6000 10,1 %, макрогол-3350 10,1 %, краситель железа оксид желтый (E172) 0,99 %];

дозировка 1000 мг: опадрай AMB 84F58775 белый 39 мг [поливиниловый спирт частично гидролизованный 40 %, титана диоксид (E171) 25 %, тальк 14,8 %, макрогол-6000 10,1 %, макрогол-3350 10,1 %].

Описание

Дозировка 250 мг: Двояковыпуклые овальные таблетки, покрытые пленочной оболочкой голубого цвета, с гравировкой «250» с одной стороны и риской с другой стороны. На изломе таблетки от белого до почти белого цвета.

Дозировка 500 мг: Двояковыпуклые овальные таблетки, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета, с гравировкой «500» с одной стороны и риской с другой стороны. На изломе таблетки от белого до почти белого цвета.

Дозировка 1000 мг: Двояковыпуклые овальные таблетки, покрытые пленочной оболочкой от белого до почти белого цвета, с гравировкой «1000» с одной стороны и риской с другой стороны. На изломе таблетки от белого до почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа

Противоэпилептическое средство.

Код АТХ: N03AX14

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Леветирацетам является противоэпилептическим средством, производным пирролидона, по химической структуре отличается от известных противоэпилептических лекарственных средств.

На основании результатов экспериментов *in vivo* и *in vitro* можно предполагать, что леветирацетам не изменяет основных характеристик клеток и нормальную передачу нервных импульсов.

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.

Механизм действия леветирацетама до конца не изучен. Считается, что противосудорожный эффект, который выражен в противодействии гиперсинхронизации нейронной активности, основан на связывании с гликопротеином синаптических везикул SV2A, содержащемся в сером веществе головного и спинного мозга. Также леветирацетам воздействует на рецепторы гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) и глициновые рецепторы, модулируя их через различные эндогенные агенты. Препарат не изменяет нормальную нейротрансмиссию, однако подавляет эпилептиформные нейрональные вспышки, индуцированные ГАМК-агонистом бикукулином, и возбуждение глутаматных рецепторов. Эффективен как при фокальных, так и при генерализованных эпилептических припадках (эпилептиформные проявления, фотопароксизмальная реакция).

Фармакокинетика

Всасывание: после приема внутрь леветирацетам хорошо абсорбируется из желудочно-кишечного тракта. Всасывание носит линейный характер, поэтому 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 – около 100 %. Максимальная концентрация в плазме крови (Cmax) достигается через 1,3 ч после перорального приема препарата в дозе 1000 мг и при однократном приеме составляет 31 мкг/мл, после повторного приема (2 раза в сутки) – 43 мкг/мл. Равновесная концентрация достигается через 2 суток при двукратном приеме препарата.

Фармакокинетика леветирацетама у детей носит линейный характер в интервале доз от 20 до 60 мг/кг/сут, и Cmax достигается примерно через 0,5-1 ч.

Распределение: связывание леветирацетама и его основного метаболита с белками плазмы не превышает 10 %. Объем распределения составляет около 0,5-0,7 л/кг.

Метаболизм: основным метаболическим путем (24 % дозы) является ферментативный гидролиз ацетамидной группы. Образование первичного фармакологически неактивного метаболита (ucb L057) происходит без участия цитохрома Р450 печени.

Леветирацетам и его основной метаболит не ингибируют основные изоферменты цитохрома Р450 печени человека (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 и 1A2), глюкуронилтрансферазу (UGT1A1 и UGT1A6) и эпоксидгидроксилазу *in vitro*. Леветирацетам также не влияет на глюкуронирование вальпроевой кислоты *in vitro*.

В культуре гепатоцитов человека леветирацетам оказывал слабое влияние или вовсе не влиял на активность изоферментов CYP1A2, SULT1E1 и UGT1A1. Леветирацетам слабо индуцировал активность изоферментов CYP2B6 и CYP3A4. Данные о лекарственном взаимодействии с пероральными контрацептивами, дигоксином и варфарином *in vitro* и *in vivo* показывают, что значимой индукции ферментов *in vivo* не ожидается. Поэтому взаимодействие леветирацетама с другими веществами или взаимодействие других веществ с леветирацетамом маловероятно.

Выведение: период полувыведения ($T_{1/2}$) составляет в среднем 6-8 часов и не зависит от режима дозирования. Средняя величина общего клиренса составляет 0,96 мл/мин/кг.

95 % препарата выводится почками. В течение первых 48 ч общее выведение леветирацетама и его первичного метаболита составляет 66 и 24 % соответственно. Почечный клиренс леветирацетама составляет 0,6 мл/мин/кг, его метаболита – 4,2 мл/мин/кг.

У пациентов пожилого возраста $T_{1/2}$ увеличивается на 40 % и составляет 10-11 часов, 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 (КК). В терминальной стадии хронической почечной недостаточности $T_{1/2}$ у взрослых

пациентов составляет 25 часов в период между сеансами диализа и 3,1 ч во время диализа. В течение 4-часового сеанса диализа удаляется до 51 % леветирацетама.

При тяжелых нарушениях функции печени и сопутствующей почечной недостаточности клиренс леветирацетама снижается более чем на 50 %.

У детей после однократного приема препарата в дозе 20 мг/кг массы тела $T_{1/2}$ составляет 5-6 ч. Общий клиренс леветирацетама у детей примерно на 40 % выше, чем у взрослых, и находится в прямой зависимости от массы тела.

Показания к применению

В качестве монотерапии (препарат первого выбора) при лечении парциальных припадков с вторичной генерализацией или без таковой у взрослых и подростков старше 16 лет с вновь диагностированной эпилепсией.

В составе комплексной терапии при лечении:

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

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к леветирацетаму или другим производным пирролидона, а также к любым компонентам препарата;
- Период грудного вскармливания;
- Детский возраст до 6 лет (безопасность и эффективность не установлены);

- Дети с массой тела менее 20 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

Препарат не следует назначать во время беременности, за исключением случаев крайней необходимости. Лечение 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.

Леветирацетам выделяется с грудным молоком, поэтому в случае необходимости приема препарата следует прекратить грудное вскармливание.

Способ применения и дозы

Внутрь, запивая достаточным количеством жидкости, независимо от приема пищи, 2 раза в сутки.

Монотерапия

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

В составе комплексной терапии

Взрослым и подросткам от 12 до 17 лет: начальная доза – 500 мг 2 раза в сутки с первого дня лечения. В зависимости от клинической реакции и переносимости 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 с 12 до 17 лет с массой тела менее 50 кг: следует начинать с суточной дозы 20 мг/кг массы тела в сутки, разделенной на 2 приема (по 10 мг/кг массы тела 2 раза в сутки). Изменение дозы на 20 мг/кг массы тела может осуществляться каждые 2 недели до достижения рекомендуемой суточной дозы – 60 мг/кг массы тела (по 30 мг/кг массы тела 2 раза в сутки). При непереносимости рекомендуемой суточной дозы возможно ее снижение. Следует принимать минимальную эффективную дозу.

Таблетки препарата не предназначены для лечения детей младше 6 лет.

Имеющиеся дозировки таблеток не предназначены для лечения детей с массой тела менее 25 кг при назначении дозы менее 250 мг. Детям с массой тела более 50 кг дозирование осуществляется 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).

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

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

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

Почечная недостаточность	КК (мл/мин)	Режим дозирования
Норма	> 80	От 500 до 1500 мг 2 раза в сутки
Легкая	50-79	От 500 до 1000 мг 2 раза в сутки
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 выполнения процедуры 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 младше 13 лет и подростков женского пола; ks = 0,7 для подростков мужского пола.

Корректировка дозы для детей и подростков с массой тела менее 50 кг с почечной недостаточностью

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	От 10 до 30 мг/кг 2 раза в сутки
Легкая	50-79	От 10 до 20 мг/кг 2 раза в сутки
Умеренная	30-49	От 5 до 15 мг/кг 2 раза в сутки
Тяжелая	< 30	От 5 до 10 мг/кг 2 раза в сутки
Терминальная стадия (пациенты, находящиеся на диализе*)	---	От 10 до 20 мг/кг 1 раз в сутки

*В первый день лечения рекомендуется прием насыщающей дозы 15 мг/кг. После выполнения процедуры диализа рекомендуется прием дополнительной дозы 5-10 мг/кг.

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

У пациентов с декомпенсированным нарушением функции печени и КК менее 70 мл/мин рекомендуется снижение суточной дозы на 50 %.

Продолжительность курса лечения определяется врачом.

Побочное действие

Очень часто – > 10 %; часто – > 1 % и < 10 %; нечасто – > 0,1 % и < 1 %; редко – > 0,01 % и < 0,1 %; очень редко – < 0,01 %.

Со стороны нервной системы: очень часто – сонливость, астенический синдром; часто – амнезия, атаксия, судороги, головокружение, головная боль, гиперкинезия, тремор, нарушение равновесия, снижение концентрации внимания, ухудшение памяти, возбуждение, депрессия, эмоциональная

лабильность, переменчивость настроения, враждебность/агрессивность, бессонница, нервозность, раздражительность, расстройства личности, нарушение мышления, летаргия; нечасто – панические атаки; редко – дискинезия, хореоатетоз; очень редко – парестезии, поведенческие расстройства, тревожность, беспокойство, спутанность сознания, галлюцинации, раздражительность, психотические расстройства, суицид, попытки суицида и суицидальные намерения.

Со стороны опорно-двигательного аппарата: нечасто – мышечная слабость.

Со стороны органов чувств: часто – диплопия, нарушение аккомодации, вертиго.

Со стороны дыхательной системы: часто – усиление кашля.

Со стороны пищеварительной системы: часто – абдоминальная боль, диарея, диспепсия, тошнота, рвота, анорексия, увеличение массы тела; очень редко – панкреатит, печеночная недостаточность, гепатит, изменения функциональных печеночных проб, снижение массы тела.

Со стороны органов кроветворения: редко – агранулоцитоз.

Со стороны кожных покровов: часто – кожная сыпь, экзема, зуд; редко – токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, многоформная эритема; очень редко – алопеция (в ряде случаев восстановление волосяного покрова наблюдалось после отмены препарата).

Лабораторные показатели: редко – гипонатриемия; очень редко – лейкопения, нейтропения, панцитопения (в некоторых случаях с угнетением функции костного мозга), тромбоцитопения.

Прочие: нечасто – случайные повреждения; редко – лекарственная реакция с эозинофилией и системными проявлениями (*DRESS*-синдром); очень редко – инфекции, назофарингит, миалгия.

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 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 препаратами

Леветирацетам не взаимодействует с другими противоэпилептическими препаратами (фенитоин, карбамазепин, вальпроевая кислота, фенобарбитал, ламотриджин, габапентин и примидон).

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, варфарин и пероральные противозачаточные средства не влияют на фармакокинетику леветирацетама.

При совместном приеме с топираматом риск развития анорексии увеличивается.

Пробенецид в дозе 500 мг 4 раза в сутки не изменяет фармакокинетику леветирацетама, принимаемого в дозе 1000 мг 2 раза в сутки.

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

Данных по взаимодействию леветирацетама с алкоголем нет.

Имеются отдельные сообщения о снижении эффективности леветирацетама при совместном применении с макроголом. Макрогол не следует принимать внутрь в течение одного часа до и после приема леветирацетама.

Особые указания

Отмену лечения рекомендуется осуществлять постепенно (уменьшая разовую дозу на 500 мг каждые 2-4 недели). У детей снижение дозы не должно превышать 10 мг/кг массы тела 2 раза сутки каждые 2 недели.

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

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

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

В связи с имеющимися сообщениями о случаях суицида, суицидальных намерений и попыток суицида при лечении 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

Влияние препарата на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами специально не изучалось. Тем не менее, в силу различной индивидуальной чувствительности к препарату со стороны центральной нервной системы в период лечения необходимо воздерживаться от управления транспортными средствами и занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Форма выпуска

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

По 10 таблеток в блистер из ПВХ/алюминиевой фольги. 1 блистер помещают в картонную пачку вместе с инструкцией по медицинскому применению.

Для стационаров: по 100 таблеток в контейнер из полиэтилена высокой плотности вместе с инструкцией по медицинскому применению.

Условия хранения

При упаковке в блистеры: в защищенном от света месте при температуре не выше 30 °С.

При упаковке в контейнеры: в защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

Не использовать после истечения срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель

Люпин Лтд.

Юр. адрес: 159, Си Эс Ти Роуд, Калина, Сантакруз (Ист), Мумбай, 400 098, Индия,

Адрес места производства: Плот № 15 В, Фаза 1А, Верна Индастриал Эриа, Верна, Салцетте Гоа – 403 722, Индия

Организация, принимающая претензии потребителей

Представительство компании «Люпин Лимитед» (Индия) г. Москва

119571, г. Москва, ул. 26 Бакинских комиссаров, д. 9, оф. 40.

Тел/факс: (495) 434-81-52, (495) 434-64-08.

Директор по регистрации
ООО «ФармаРег» (по доверенности)



Чорич А.В.