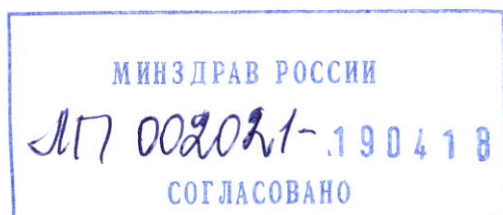


ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ЛЕВЕТИНОЛ®



Регистрационный номер: ЛП-002021

Торговое наименование лекарственного средства: ЛЕВЕТИНОЛ®

Международное непатентованное наименование: Леветирацетам

Химическое наименование: (2S)-2-(2-оксо-пирролидин-1-ил) бутанамид

Лекарственная форма: Таблетки покрытые пленочной оболочкой

Состав

Одна таблетка 250 мг содержит

действующее вещество: леветирацетам – 250 мг;

вспомогательные вещества: кросповидон 8,25 мг, повидон 7 мг, кремния диоксид коллоидный безводный 3,5 мг, магния стеарат 1,25 мг, пленочное покрытие: Опадрай® II Blue 85F20440 (спирт поливиниловый частично гидролизованный 40 %, титана диоксид (E171) 22,29 %, макрогол 4000 20,2 %, тальк 14,8 %, краситель индигокармин (E132) 2,71 %) 8,1 мг.

Одна таблетка 500 мг содержит

действующее вещество: леветирацетам – 500 мг;

вспомогательные вещества: кросповидон 16,5 мг, повидон 14 мг, кремния диоксид коллоидный безводный 7 мг, магния стеарат 2,5 мг, пленочное покрытие: Опадрай® II Yellow 85F32371 (спирт поливиниловый частично гидролизованный 40 %, титана диоксид (E171) 23,92 %, макрогол 4000 20,2 %, тальк 14,8 %, краситель индигокармин (E132) 0,11 %, краситель железа оксид желтый (E172) 0,97%) 16,2 мг.

Одна таблетка 1000 мг содержит

действующее вещество: леветирацетам – 1000 мг;

вспомогательные вещества: кросповидон 33 мг, повидон 28 мг, кремния диоксид коллоидный безводный 14 мг, магния стеарат 5 мг, пленочное покрытие: Опадрай® II

White 85F18422 (спирт поливиниловый частично гидролизированный 40 %, титана диоксид (E171) 25 %, макрогол 4000 20,2 %, тальк 14,8 %) 32 мг.

Описание

Таблетки 250 мг. Овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой голубого цвета, маркированные с одной стороны гравировкой «L», с другой – «250»; на изломе ядро таблеток белого или белого с желтоватым оттенком цвета.

Таблетки 500 мг. Овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета, маркированные с одной стороны гравировкой «L», с другой – «500»; на изломе ядро таблеток белого или белого с желтоватым оттенком цвета.

Таблетки 1000 мг. Овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, маркированные с одной стороны гравировкой «L», с другой – «1000»; на изломе ядро таблеток белого или белого с желтоватым оттенком цвета.

Фармакотерапевтическая группа: противоэпилептическое средство

Код АТХ: N03AX14

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Действующее вещество препарата, леветирацетам, является производным пирролидона (S-энантиомер α -этил-2-оксо-1-пирролидинацетамид) и по химической структуре отличается от других противоэпилептических средств.

Механизм действия

Механизм действия леветирацетама до конца не изучен. В экспериментах *in vitro* и *in vivo* показано, что леветирацетам не влияет на основные свойства клеток и нормальную нервную передачу.

В исследованиях *in vitro* показано, что, частично снижая кальциевые токи N-типа и уменьшая высвобождение ионов кальция из внутриклеточных депо нейронов, леветирацетам изменяет концентрацию ионов Ca^{2+} внутри нейронов. В дополнение к этому он частично восстанавливает токи через ГАМК- и глицин-зависимые каналы, сниженные цинком и β -карболинами. Более того, в исследованиях *in vitro* показано, что леветирацетам связывается со специфическим участком в ткани головного мозга.

Местом связывания является белок 2А синаптических везикул, который, как предполагается, вовлечен в процесс слияния везикул и экзоцитоз нейротрансмиттеров. Леветирацетам и его аналоги различаются сродством связывания с белком 2А синаптических везикул, которое коррелирует со степенью противоэпилептической защиты в аудиогенной модели эпилепсии у мышей. Эти данные подразумевают, что связывание леветирацетама с белком 2А синаптических везикул реализует его противосудорожное действие.

Фармакодинамические эффекты

Леветирацетам оказывает противосудорожное действие на разнообразных моделях животных с парциальными и первично генерализованными судорогами, без сопутствующего просудорожного эффекта. Основной метаболит леветирацетама неактивен.

У людей леветирацетам проявляет активность в отношении парциальной и генерализованной эпилепсии (эпилептиформный всплеск/ фотопароксизмальный ответ), что подтверждает его широкий спектр фармакологического действия.

Фармакокинетика

Не наблюдалось зависимости фармакокинетики от пола, расы и времени суток. Фармакокинетический профиль линейный с низкой вариабельностью и сопоставим у здоровых добровольцев и больных эпилепсией. После повторного введения изменения клиренса не наблюдалось

Абсорбция

Леветирацетам является хорошо растворимым веществом с высокой проникающей способностью. После приема внутрь леветирацетам хорошо абсорбируется из желудочно-кишечного тракта. Всасывание происходит полностью и носит линейный характер. Вследствие полной и линейной абсорбции плазменная концентрация поддается прогнозированию по величине дозы леветирацетама, выраженной в мг/кг массы тела. Степень абсорбции не зависит от дозы и времени приема пищи. Биодоступность после приема внутрь близка к 100 %. Максимальная концентрация в плазме ($C_{\max}$) достигается через 1,3 ч после перорального приема леветирацетама в дозе 1000 мг. $C_{\max}$ обычно составляет 31 мкг/мл после однократного и 43 мкг/мл после повторного (2 раза в сутки) перорального приема 1000 мг леветирацетама. Равновесное состояние достигается через 2 суток при приеме препарата два раза в сутки.

У взрослых и детей показана высокая корреляция между концентрацией леветирацетама в плазме и слюне (отношение слюна/плазма колеблется в пределах 1–1,7 для таблеток для приема внутрь и для раствора для приема внутрь через четыре часа после приема последнего).

Распределение

Леветирацетам и его основной метаболит слабо связываются с белками плазмы (< 10 %). Объем распределения леветирацетама составляет около 0,5–0,7 л/кг.

Метаболизм

Леветирацетам слабо метаболизируется в организме человека. Основным метаболическим путем (24 % дозы) является ферментативный гидролиз ацетамидной группы. Изоферменты цитохрома P450 печени не участвуют в образовании основного метаболита (ucb L057). Метаболит ucb L057 фармакологически неактивен.

Также обнаружены два второстепенных метаболита. Первый образуется за счет гидроксилирования пирролидинового кольца (1,6 % дозы), второй — путем раскрытия пирролидинового кольца (0,9 % дозы). Прочие неидентифицированные метаболиты составляют лишь 0,6 % дозы. Оптическая изомеризация леветирацетама и его основного метаболита *in vivo* не выявлена.

Леветирацетам и его основной метаболит не ингибируют основные изоформы цитохрома P450 печени человека (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 и 1A2), активность глюкуронилтрансфераз (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 *in vitro* и *in vivo* исследований лекарственном взаимодействии с пероральными контрацептивами, дигоксином и варфарином показывают, что значимой индукции ферментов *in vivo* не ожидается. Поэтому взаимодействие леветирацетама с другими веществами, и наоборот, маловероятно.

Выведение

Период полувыведения ($T_{1/2}$) у взрослых составляет 7 ± 1 ч и не зависит от дозы, пути введения или длительности применения. Средний общий клиренс составляет 0,96 мл/мин/кг. Основным путем элиминации является выведение с мочой (около 95 %

дозы, из них 93 % выводится в течение 48 ч). Выведение с фекалиями составляет 0,3 % дозы.

Общая величина экскреции леветирацетама и его основного метаболита с мочой составляет соответственно 66 % и 24 % от принятой дозы в течение первых 48 ч. Почечный клиренс леветирацетама и *ucb L057* составляет 0,6 и 4,2 мл/мин/кг соответственно, что свидетельствует об экскреции леветирацетама посредством клубочковой фильтрации с последующей канальцевой реабсорбцией, а также что основным метаболит также выводится путем клубочковой фильтрации, а также путем активной канальцевой секреции.

Элиминация леветирацетама коррелирует с клиренсом креатинина.

Пациенты пожилого возраста

Период полувыведения у пациентов пожилого возраста увеличивается на 40 % (до 10–11 ч), что обусловлено снижением функции почек у данной группы населения.

Пациенты с нарушением функции почек

Клиренс леветирацетама и его основного метаболита коррелирует с клиренсом креатинина. В связи с этим пациентам с почечной недостаточностью рекомендуется корректировать поддерживающую дозу препарата в зависимости от клиренса креатинина.

У взрослых пациентов с терминальной почечной недостаточностью период полувыведения составляет 25 ч в промежутках между сеансами гемодиализа и 3,1 ч в течение самой процедуры.

В течение обычного четырехчасового сеанса гемодиализа удаляется около 51 % леветирацетама.

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с легкой и средней степенью тяжести печеночной недостаточности клиренс леветирацетама меняется незначительно. У большинства пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью при сопутствующей почечной недостаточности клиренс леветирацетама снижается более чем на 50 %.

Дети в возрасте 4-12 лет

После однократного приема препарата в дозе 20 мг/кг период полувыведения у детей 4–12 лет составляет 6 ч. Общий клиренс леветирацетама у детей 4–12 лет примерно на 30 % выше и находится в прямой зависимости от массы тела.

После многократного перорального приема препарата в дозе 20–60 мг/кг/сут абсорбция леветирацетама у детей 4–12 лет быстрая. $C_{\max}$ в плазме достигается в

течение 0,5–1 ч после приема. $C_{\max}$ и площадь под кривой «концентрация–время» носят линейный характер и пропорциональны дозе. Период полувыведения составляет 5 ч. Кажущийся общий клиренс равен 1,1 мл/мин/кг.

Показания к применению

В качестве монотерапии при лечении:

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

В составе дополнительной терапии при лечении:

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

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к леветирацетаму или производным пирролидона, другим компонентам препарата.

С осторожностью:

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

Применение во время беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

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

В целом, эти данные не свидетельствуют о существенном повышении риска серьезных врожденных пороков развития, хотя тератогенный риск не может быть

полностью исключен. Терапия несколькими противоэпилептическими средствами связана с более высоким риском возникновения врожденных пороков развития, чем монотерапия, вследствие чего монотерапия беременных женщин является более целесообразной.

В исследованиях на животных показано наличие репродуктивной токсичности. Потенциальный риск для человека не известен.

Адекватных и строго контролируемых клинических исследований по безопасности применения леветирацетама у беременных не проводилось, поэтому препарат не следует назначать во время беременности и у женщин с сохраненной детородной функцией, не использующих контрацепцию, за исключением случаев клинической необходимости.

Физиологические изменения во время беременности могут влиять на концентрацию в плазме леветирацетама. Во время беременности отмечается снижение плазменной концентрации леветирацетама. Такое снижение наиболее выражено в течение III триместра (до 60 % от базовой концентрации, наблюдавшейся до беременности). Лечение леветирацетамом беременных следует проводить под особым контролем. Перерывы в проведении противосудорожной терапии могут привести к ухудшению течения заболевания, что может негативным образом сказаться на состоянии матери и плода.

Для осуществления мониторинга последствий применения леветирацетама у беременных женщин врачам рекомендуется регистрировать данных пациенток в Европейском и Международном регистре по противоэпилептическим препаратам (EURAP).

Период грудного вскармливания

Леветирацетам проникает в грудное молоко. Грудное вскармливание во время приема препарата не рекомендуется.

Однако если терапия леветирацетамом необходима в период грудного вскармливания, следует тщательно соотнести ожидаемую пользу и возможный риск лечения с важностью грудного вскармливания.

Фертильность

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

Способ применения и дозы

Внутрь, независимо от приема пищи.

Суточную дозу препарата делят на два приема в одинаковой дозе.

Таблетки принимают, запивая достаточным количеством жидкости.

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

Монотерапия

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

В составе дополнительной терапии

Взрослым и подросткам (от 12 до 17 лет) с массой тела более 50 кг лечение следует начинать с суточной дозы 1000 мг, разделенной на 2 приема (по 500 мг 2 раза в сутки). В зависимости от клинической реакции и переносимости препарата суточная доза может быть увеличена до максимальной – 3000 мг (по 1500 мг 2 раза в сутки). Изменение дозы на 500 мг 2 раза в сутки может осуществляться каждые 2-4 недели.

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

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

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

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

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

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

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

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:

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

Корректировка дозы для взрослых

<i>Почечная недостаточность</i>	<i>КК (мл/мин)</i>	<i>Режим дозирования</i>
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 м²) может быть оценен на основании определения сывороточного креатинина (мг/дл) для подростков и детей, используя следующую формулу (формула Шварца):

$$KK \text{ (мл/мин/1,73 м}^2\text{)} = \frac{\text{Рост (см)} \times k_s}{KK_{\text{сыворот}} \text{ (мг/дл)}}$$

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

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

Почечная недостаточность	KK (мл/мин/1,73 м ²)	Режим дозирования
		Дети старше 4 лет и подростки массой тела менее 50 кг
Норма	> 80	10-30 мг/кг 2 раза в сутки
Легкая	50-79	10-20 мг/кг 2 раза в сутки
Умеренная	30-49	5-15 мг/кг 2 раза в сутки
Тяжелая	< 30	5-10 мг/кг 2 раза в сутки
Терминальная стадия (пациенты, находящиеся на диализе)	---	10-20 мг/кг 1 раз в сутки (1)(2)

- (1) 15 мг/кг рекомендованная нагрузочная доза в первый день лечения
- (2) Рекомендованная поддерживающая доза после диализа 5-10 мг/кг

Пациентам с нарушением функции печени легкой и средней степеней тяжести коррекции режима дозирования не требуется. У пациентов с декомпенсированным нарушением функции печени и почечной недостаточностью степень снижения клиренса креатинина может не в полной мере отражать степень тяжести почечной недостаточности. В таких случаях при клиренсе креатинина < 60 мл/мин/1,73 м² рекомендуется сокращение суточной дозы на 50 %.

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

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

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

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

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

В связи с имеющимися сообщениями о случаях суицида, суицидальных намерений и попыток суицида при лечении леветирацетамом следует предупреждать пациентов о необходимости немедленно сообщать лечащему врачу о появлении любых симптомов депрессии или суицидальных намерений.

Побочное действие

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

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

Инфекционные и паразитарные заболевания

Очень часто: назофарингит

Редко: инфекции

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Нечасто: тромбоцитопения, лейкопения

Редко: панцитопения, агранулоцитоз, нейтропения

Нарушения со стороны иммунной системы

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

Нарушения со стороны обмена веществ и питания

Часто: анорексия

Нечасто: увеличение массы тела, снижение массы тела

Редко: гипонатриемия

Нарушения психики

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

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

Редко: суицид, расстройство личности, нарушение мышления

Нарушения со стороны нервной системы:

Очень часто: сонливость, головная боль

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

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

Редко: хореоатетоз, дискинезия, гиперкинезия

Нарушения со стороны органа зрения:

Нечасто: Диплопия, нечеткость зрения

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения:

Часто: вертиго

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:

Часто: кашель

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:

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

Редко: панкреатит

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:

Нечасто: изменение функциональных проб печени

Редко: печеночная недостаточность, гепатит

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:

Редко: острая почечная недостаточность

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 скелетно-мышечной и соединительной ткани:

Нечасто: мышечная слабость, миалгия

Редко: рабдомиолиз и увеличение уровня креатинфосфокиназы в крови

Общие расстройства:

Часто: астения/усталость

Травмы, интоксикации и осложнения манипуляций:

Нечасто: случайные повреждения

Описание отдельных нежелательных реакций

Риск анорексии выше при одновременном 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.

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, ажитация, тревожность, агрессивность, угнетение сознания, угнетение дыхания, кома.

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

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Противоэпилептические средства

Результаты дорегистрационных клинических исследования, 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. Тем не менее, концентрация основного метаболита остается низкой. 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 не известно.

Метотрексат

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

Пероральные контрацептивы и прочие фармакокинетические взаимодействия

Леветирацетам в суточной дозе 1000 мг не оказывал влияние на фармакокинетику пероральных контрацептивов (этинилэстрадиол и левоноргестрел); гормональный статус (содержание лютеинизирующего гормона и прогестерона) не изменялся.

Леветирацетам в суточной дозе 2000 мг не оказывал влияние на фармакокинетику дигоксина и варфарина, протромбиновое время не изменялось.

Одновременное применение дигоксина, пероральных контрацептивов и варфарина не оказывало влияние на фармакокинетику леветирацетама.

Антациды

Нет данных о влиянии антацидов на абсорбцию леветирацетама.

Пища и алкоголь

Пища не влияет на степень абсорбции леветирацетама, но несколько снижает ее скорость.

Данные о взаимодействии леветирацетама с этанолом отсутствуют.

Особые указания

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.

Почечная недостаточность

Применение леветирацетама у пациентов с почечной недостаточностью может потребовать коррекции дозы. Пациентам с заболеваниями почек и некомпенсированными заболеваниями печени рекомендуется исследование функции почек перед началом лечения.

Острое поражение почек

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

Суицид

У пациентов, принимавших противоэпилептические средства (включая леветирацетам), отмечались суицид, попытки суицида, суицидальные мысли и поведение. Мета-анализ рандомизированных плацебо-контролируемых исследований противоэпилептических лекарственных средств показал небольшое повышение риска развития суицидальных мыслей и поведения. Механизм повышения риска не известен.

В связи с вышеизложенным, при лечении леветирацетамом, необходимо осуществлять наблюдение за пациентами с симптомами депрессии или суицидальных мыслей и поведения и назначать им соответствующую терапию. Пациентов (и лиц, ухаживающих за ними) следует проинформировать о необходимости обращения за медицинской помощью при возникновении у них симптомов депрессии и (или) суицидальных мыслей и поведения.

Дети

Таблетки не предназначены для применения у детей в возрасте младше 6 лет.

По имеющимся данным леветирацетам не влияет на рост и половое созревание. Однако долгосрочное влияние на способность к обучению, умственные способности, рост, эндокринную функцию, половое созревание и фертильность детей не известно.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Влияние леветирацетама 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 (у некоторых пациентов может наблюдаться сонливость) необходимо воздерживаться от вождения автотранспорта и занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Форма выпуска

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

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку (блистер) из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой. По 3 или 6 блистеров вместе с инструкцией по применению в пачку картонную.

Срок годности

3 года.

Не применять по истечении срока годности.

Условия хранения

Хранить в защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска

По рецепту.

Производитель

ООО «ГЕРОФАРМ», Россия.

Адрес производителя/ Адрес места производства

Россия, 196158, г. Санкт-Петербург, Московское шоссе, д. 13, лит. ВИ, лит. ВЛ.

Организация, уполномоченная на принятие претензий от потребителей

ООО «ГЕРОФАРМ»

Российская Федерация, 191144, г. Санкт-Петербург, Дегтярный пер., д.11, лит.Б

Телефон: (812) 703-79-75(многоканальный), факс: (812) 703-79-76

Телефон горячей линии: 8-800-333-4376 (звонок по России бесплатный)

www.geropharm.ru

Информацию о нежелательных реакциях просим направлять на электронный адрес farmakonadzor@geropharm.com или по контактам ООО «ГЕРОФАРМ», указанным выше.

Руководитель отдела регистрации



Т.А. Моисеенко