

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ЛЕВЕТИНОЛ®

наименование лекарственного препарата

леветирацетам

международное непатентованное или химическое название

таблетки, покрытые пленочной оболочкой,

250 мг, 500 мг, 1000 мг

лекарственная форма, дозировка

ООО «ГЕРОФАРМ», Россия

наименование производителя, страна

Изменение № 2

Дата внесения Изменения « » 221121 20 г.

Старая редакция	Новая редакция
Состав <u>Одна таблетка 250 мг содержит</u> <i>действующее вещество:</i> леветирацетам – 250 мг; <i>вспомогательные вещества:</i> 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. <u>Одна таблетка 500 мг содержит</u>	Состав <u>В 1 таблетке 250 мг содержится:</u> <i>действующее вещество:</i> леветирацетам – 250 мг; <i>вспомогательные вещества:</i> 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. <u>В 1 таблетке 500 мг содержится:</u>

Старая редакция	Новая редакция
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 гидролизированный 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.	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 гидролизированный 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.
<u>Одна таблетка 1000 мг содержит</u> 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. ...	<u>В 1 таблетке 1000 мг содержится:</u> 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. ...
Механизм действия Механизм действия леветирацетама до конца не изучен. В экспериментах <i>in vitro</i> и <i>in vivo</i> показано, что леветирацетам не влияет на основные свойства клеток и нормальную нервную передачу. В исследованиях <i>in vitro</i> показано, что, частично снижая кальциевые токи N-типа и уменьшая высвобождение ионов кальция из внутриклеточных депо нейронов,	<u>Механизм действия</u> Механизм действия леветирацетама до конца не изучен. Эксперименты <i>in vitro</i> и <i>in vivo</i> показали, что леветирацетам не влияет на основные характеристики клеток и нормальную нейротрансмиссию. Исследования <i>in vitro</i> показали, что леветирацетам влияет на внутринейрональную концентрацию ионов Ca^{2+}, частично тормозя ток Ca^{2+} через каналы

Старая редакция	Новая редакция
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 <i>in vitro</i> 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.	Н-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 <i>in vitro</i> 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.
<i>Фармакодинамические эффекты</i> Леветирацетам оказывает противосудорожное действие на разнообразных моделях животных с парциальными и первично генерализованными судорогами, без сопутствующего просудорожного эффекта. Основной метаболит леветирацетама неактивен.	<u>Фармакодинамические эффекты</u> Леветирацетам индуцирует противоэпилептическую защиту в разнообразных животных моделях парциальных и первично-генерализованных припадков, не проявляя при этом про-конвульсивного эффекта. Основным метаболит леветирацетама не активен. У людей активность леветирацетама в отношении эпилепсии и с парциальными, и с

Старая редакция	Новая редакция
У людей леветирацетам проявляет активность в отношении парциальной и генерализованной эпилепсии (эпилептиформный всплеск/фотопароксизмальный ответ), что подтверждает его широкий спектр фармакологического действия.	генерализованными припадками (эпилептиформных разрядов/фотопароксизмальной реакции), подтверждает его широкий фармакологический профиль. <u>Клиническая эффективность и безопасность</u> <i>Дополнительная терапия при лечении парциальных припадков с вторичной генерализацией или без таковой у взрослых, подростков и детей с 4 лет с эпилепсией</i> Эффективность леветирацетама у взрослых была показана 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 до 18 недель. Было показано, что соотношение пациентов, которые продемонстрировали 50 % и более снижение частоты парциальных припадков в неделю относительно исходного уровня при приеме постоянной дозы (12/14 недель) составила 27,7 %, 31,6 % и 41,3 % у пациентов, принимавших леветирацетам в дозе 1000, 2000 или 3000 мг соответственно, и 12,6 % у пациентов, принимавших плацебо. <u>Педиатрическая популяция</u> 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).

Старая редакция	Новая редакция
	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. <i>Монотерапия при лечении парциальных припадков с вторичной генерализацией или без таковой у пациентов с 16 лет и старше с впервые диагностированной эпилепсией</i> 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

Старая редакция	Новая редакция
	высвобождением по 400-1200 мг/сутки или леветирацетамом в дозе 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 контролируемым высвобождением соответственно). 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). <i>Дополнительная терапия для лечения миоклонических судорог у взрослых и подростков с 12 лет и старше с ювенильной миоклонической эпилепсией</i> Эффективность леветирацетама была установлена в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании продолжительностью 16 недель для пациентов с 12 лет и старше с идиопатической генерализованной

Старая редакция	Новая редакция
	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. <i>Дополнительная терапия для лечения первично-генерализованных тонико-клонических припадков у взрослых и подростков с 12 лет и старше с идиопатической генерализованной эпилепсией</i> 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

Старая редакция	Новая редакция
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. <u>Абсорбция</u> 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	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-клонических припадков в течение, по крайней мере, одного года. Фармакокинетика Не наблюдалось зависимости фармакокинетики от пола, расы и времени суток. <u>Всасывание</u> Леветирацетам хорошо растворимое вещество с высокой проникающей способностью. После приема внутрь леветирацетам хорошо абсорбируется из желудочно-кишечного тракта. Всасывание происходит полностью и носит линейный характер, благодаря чему концентрация в плазме крови может быть предсказана, исходя из принятой дозы леветирацетама, выраженной в мг/кг массы тела. Степень всасывания не зависит от дозы и времени приема пищи. Биодоступность составляет

Старая редакция	Новая редакция
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.	примерно 100 %. Максимальная концентрация в плазме ($C_{\max}$) достигается через 1,3 ч после перорального приема леветирацетама в дозе 1000 мг и при однократном приеме составляет 31 мкг/мл, после повторного приема (2 раза в сутки) – 43 мкг/мл. Равновесное состояние достигается через 2 суток при двухкратном приеме препарата.
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).	<u>Распределение</u> Связывание леветирацетама и его основного метаболита с белками плазмы составляет менее 10 %. Объем распределения (V_d) составляет примерно 0,5-0,7 л/кг.
<u>Распределение</u> Леветирацетам и его основной метаболит слабо связываются с белками плазмы (< 10 %). Объем распределения леветирацетама составляет около 0,5-0,7 л/кг.	<u>Метаболизм</u> Леветирацетам неактивно метаболизируется в человеческом организме. Основным метаболическим путем (24 % от дозы) является ферментный гидролиз ацетамидной группы. Образование первичного метаболита <i>ucb L057</i> происходит без участия изоферментов цитохрома P450 печени. Метаболит <i>ucb L057</i> является фармакологически неактивным.
<u>Метаболизм</u> Леветирацетам слабо метаболизируется в организме человека. Основным метаболическим путем (24 % дозы) является ферментативный гидролиз ацетамидной	Кроме того, было определено два второстепенных метаболита. Первый образуется при гидроксилировании пирролидинового кольца (1,6 % дозы), а второй — при раскрытии пирролидинового кольца (0,9 % дозы). На долю других неидентифицированных компонентов приходится только 0,6 % дозы.

Старая редакция	Новая редакция
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 <i>in vivo</i> 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 <i>in vitro</i>. Леветирацетам также не влияет на глюкуронирование вальпроевой кислоты <i>in vitro</i>. 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 <i>in vitro</i> и <i>in vivo</i> исследований лекарственном взаимодействии с пероральными контрацептивами, дигоксином и варфарином	Леветирацетам и его основной метаболит не подвергаются взаимному энантиометрическому превращению <i>in vivo</i>. В условиях <i>in vitro</i> 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 <i>in vitro</i>. 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 <i>in vitro</i> и <i>in vivo</i> не ожидается значимой индукции ферментов в условиях <i>in vivo</i>. Таким образом, вероятность взаимодействия леветирацетама с другими препаратами, и наоборот, является маловероятной. <u>Выведение</u> Период полувыведения ($T_{1/2}$) из плазмы крови взрослого человека составляет 7 ± 1 ч и не зависит от дозы, способа введения или частоты введения. Средняя величина общего клиренса составляет 0,96 мл/мин/кг. Основой путь выведения почками в среднем 95 % от дозы (около 93 % от дозы выводится

Старая редакция	Новая редакция
показывают, что значимой индукции ферментов <i>in vivo</i> не ожидается. Поэтому взаимодействие леветирацетама с другими веществами, и наоборот, маловероятно. <u>Выведение</u> 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 <i>ucb</i> 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 основной метаболит также выводится путем клубочковой фильтрации, а также путем активной канальцевой секреции. Элиминация леветирацетама коррелирует с клиренсом креатинина. <u>Пациенты пожилого возраста</u> Период полувыведения у пациентов пожилого возраста увеличивается на 40 % (до 10–11 ч), что обусловлено снижением функции почек у данной группы населения.	в течение 48 часов). Выведение с фекалиями составляет 0,3 % 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 <i>ucb</i> 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 дополнение к клубочковой фильтрации. Выведение леветирацетама коррелируется с клиренсом креатинина. <u>У пациентов пожилого возраста</u> $T_{1/2}$ увеличивается на 40 % и составляет 10–11 ч, что связано с нарушением функции почек у этой категории людей. <u>У пациентов с нарушением функции почек</u> клиренс леветирацетама и его первичного метаболита коррелирует с клиренсом креатинина. Поэтому пациентам с почечной недостаточностью рекомендуется подбор дозы в зависимости от клиренса креатинина. В терминальной стадии почечной недостаточности у взрослых пациентов $T_{1/2}$ составляет 25 часов в период между сеансами диализа и 3,1 часа во время

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.

диализа. В течение 4-часового сеанса диализа удаляется до 51 % леветирацетама.

Пациенты с нарушением функции печени

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

Дети (4-12 лет)

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

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

Старая редакция	Новая редакция
$C_{\max}$ 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. ...	...
Противопоказания – Повышенная чувствительность к леветирацетаму или производным пирролидона, другим компонентам препарата. ...	Противопоказания – Повышенная чувствительность к леветирацетаму или <u>другим</u> производным пирролидона, <u>а также к вспомогательным веществам.</u> ...
Применение во время беременности и в период грудного вскармливания <i>Беременность</i> 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.	Применение во время беременности и в период грудного вскармливания <u>Женщины детородного возраста</u> <u>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.</u>

Старая редакция	Новая редакция
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.	<u>Беременность</u> 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

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 исследования 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.

...

Описание отдельных нежелательных реакций

Риск анорексии выше при одновременном применении левитирацетама и топирамата.

В ряде случаев наблюдалось восстановление волосяного покрова после отмены леветирацетама.

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 грудного вскармливания, соотношение риск/польза лечения должно быть тщательно взвешено относительно важности кормления.

Фертильность

В исследованиях на животных не обнаружено влияния на фертильность. Клинические данные влияния на фертильность отсутствуют, потенциальный риск для человека 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. После приема внутрь во рту может ощущаться горький привкус леветирацетама.

...

Описание отдельных нежелательных реакций

Риск анорексии выше при одновременном применении левитирацетама и топирамата.

В ряде случаев наблюдалось восстановление волосяного покрова после отмены леветирацетама.

Старая редакция	Новая редакция
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. ...	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. ...
Взаимодействие с другими лекарственными средствами <i>Противоэпилептические средства</i> 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	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

Старая редакция	Новая редакция
леветирацетам в дозе до 60 мг/кг/сут, отсутствуют.	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 противосудорожными средствами, на 20 % выше. Корректировки дозы не требуется.	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 противосудорожными средствами, на 20 % выше. Корректировки дозы не требуется.
<i>Пробенецид</i>	<u>Пробенецид</u>
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	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

Старая редакция	Новая редакция
нестероидные противовоспалительные препараты и сульфонамид не известно. <i>Метотрексат</i> 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. <i>Пероральные контрацептивы и прочие фармакокинетические взаимодействия</i> 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. <i>Антациды</i> Нет данных о влиянии антацидов на абсорбцию леветирацетама.	нестероидные противовоспалительные препараты и сульфонамид не известно. <u>Метотрексат</u> 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. <u>Пероральные контрацептивы и другие фармакокинетические взаимодействия</u> Леветирацетам в суточной дозе 1000 мг не влияет на фармакокинетику пероральных контрацептивов (этинилэстрадиола и левоноргестрела), а также не изменяет показатели эндокринной функции (лютеинизирующего гормона и прогестерона). Леветирацетам в суточной дозе 2000 мг не изменяет фармакокинетику дигоксина и варфарина, и не меняет протромбиновое время. Дигоксин, пероральные контрацептивы и варфарин не влияют на фармакокинетику леветирацетама. <u>Слабительные средства</u> В отдельных случаях сообщали о снижении эффективности леветирацетама при одновременном применении осмотического

Старая редакция	Новая редакция
<i>Пища и алкоголь</i> Пища не влияет на степень абсорбции леветирацетама, но несколько снижает ее скорость. Данные о взаимодействии леветирацетама с этанолом отсутствуют.	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. <u>Пища и алкоголь</u> <u>Пища не влияет на степень всасывания леветирацетама, но слегка уменьшает скорость всасывания.</u> Данных по взаимодействию леветирацетама с алкоголем нет.
Особые указания <i>Количество форменных элементов крови</i> 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. <i>Почечная недостаточность</i> 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.	Особые указания <u>Нарушение функции почек</u> Пациентам с заболеваниями почек и декомпенсированными заболеваниями печени рекомендуется исследование функции почек перед началом лечения. При нарушении функции почек может потребоваться коррекция дозы. <u>Количество форменных элементов крови</u> 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 крови, рекомендован пациентам, у которых возникает сильная слабость, гипертермия, рецидивирующие инфекции или нарушения свертывания крови. <u>Суицид</u> При лечении противоэпилептическими средствами, в частности леветирацетамом,

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.

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 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.

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. Если рассматривается прекращение терапии леветирацетамом, пожалуйста, обратитесь к

Старая редакция	Новая редакция
<i>Дети</i> 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	разделу «Способ применения и дозы». <u>Нарастание выраженности судорог</u> Как и другие противоэпилептические 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. <u>Педиатрическая популяция</u> 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. Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами <u>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</u>

Старая редакция	Новая редакция
воздерживаться от вождения автотранспорта и занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций. ...	и медицинских ограничений к управлению транспортным средством». ...
Условия отпуска По рецепту. ...	Условия отпуска Отпускают по рецепту. ...
Производитель ООО «ГЕРОФАРМ», Россия.	Производитель ООО «ГЕРОФАРМ»
Адрес производителя/ Адрес места производства Россия, 196158, г. Санкт-Петербург, Московское шоссе, д. 13, лит. ВИ, лит. ВЛ. ...	Россия, 191119, г. Санкт-Петербург, ул. Звенигородская, д. 9 Телефон: (812) 703-79-75 (многоканальный), факс: (812) 703-79-76 Адрес места производства: г. Санкт-Петербург, Московское шоссе, д. 13, лит. ВИ, г. Санкт-Петербург, Московское шоссе, д. 13, лит. ВЛ, г. Санкт-Петербург, г. Пушкин, Ячевский проезд, д. 4, стр. 1 ...

Руководитель
медицинского департамента, к.м.н.



подпись М.П.

И.Е. Макаренко