

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

### 1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Леветирацетам, 100 мг/мл, раствор для приема внутрь

### 2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: леветирацетам.

Каждый мл препарата содержит 100 мг леветирацетама.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: мальтитол жидкий, глицерол, метилпарагидроксibenзоат, пропилпарагидроксibenзоат (см. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для приема внутрь.

Прозрачный, бесцветный раствор с виноградным запахом.

### 4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

#### 4.1 Показания к применению

Препарат Леветирацетам показан 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, подростков, детей и младенцев старше 1 месяца с эпилепсией.
- миоклонических судорог у взрослых и подростков старше 12 лет с ювенильной миоклонической эпилепсией.
- первично-генерализованных судорожных тонико-клонических припадков у взрослых и подростков старше 12 лет с идиопатической генерализованной эпилепсией.

#### 4.2 Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

*Парциальные приступы*

Рекомендуемые дозы для монотерапии (с 16 лет) и в составе дополнительной терапии совпадают и соответствуют указанным ниже.

*Взрослым с 18 лет 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). Однако, по решению врача, исходя из требуемого противосудорожного эффекта и потенциального побочного действия, начальную дозу можно снизить до 250 мг два раза в сутки. Через две недели дозу можно повысить до 500 мг два 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 250 мг или 500 мг 2 раза в сутки может осуществляться каждые 2-4 недели.

#### Особые группы пациентов

##### *Пациенты с нарушением функции почек*

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

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

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

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

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

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

| Почечная недостаточность                         | КК(мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> ) | 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<br>(пациенты, находящиеся на | —                               | от 500 до 1000 мг 1 раз в сутки** |

|           |  |  |
|-----------|--|--|
| диализе*) |  |  |
|-----------|--|--|

\* В первый день лечения леветирацетамом рекомендуется нагрузочная доза 750 мг.

\*\* После диализа рекомендуется дополнительная доза от 250 до 500 мг.

Детям с почечной недостаточностью коррекцию дозы леветирацетама следует производить с учетом степени почечной недостаточности.

Клиренс креатинина (мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) может быть оценен на основании определения сывороточного креатинина (мг/дл) для подростков, детей и новорожденных, используя следующую формулу (формула Шварца):

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

$k_s = 0,45$  для детей до 1 года;  $k_s = 0,55$  для детей до 13 лет и подростков женского пола;  $k_s = 0,7$  для подростков мужского пола.

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

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

|          |  |  |  |
|----------|--|--|--|
| диализе) |  |  |  |
|----------|--|--|--|

<sup>(1)</sup> 10,5 мг/кг (0,105 мл/кг) рекомендованная нагрузочная доза в первые сутки лечения

<sup>(2)</sup> 15 мг/кг (0,15 мл/кг) рекомендованная нагрузочная доза в первые сутки лечения

<sup>(3)</sup> рекомендованная поддерживающая доза после диализа 3,5 – 7 мг/кг (от 0,035 – 0,07 мл/кг)

<sup>(4)</sup> рекомендованная поддерживающая доза после диализа 5 – 10 мг/кг (0,05 – 0,10 мл/кг).

#### *Пациенты с нарушением функции печени*

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

#### Дети

*Подросткам (от 12 до 17 лет) с массой тела менее 50 кг и дети от 1 месяца*

Врач должен выбрать наиболее подходящую форму выпуска и дозировку в зависимости от необходимой дозы, массы тела и возраста пациента.

#### *Применение в режиме монотерапии*

Безопасность и эффективность лекарственного препарата у детей и подростков до 16 лет в режиме монотерапии не установлены.

Данные отсутствуют.

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

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

Для всех показаний см. выше пункт «Взрослым с 18 лет и подросткам (от 12 до 17 лет) с массой тела более 50 кг».

Рекомендуемые дозировки детям с 6 месяцев и подросткам:

| Масса тела           | Начальная доза: 10 мг/кг два<br>раза в день | Максимальная доза: 30 мг/кг<br>два раза в день |
|----------------------|---------------------------------------------|------------------------------------------------|
| 6 кг <sup>(1)</sup>  | 60 мг (0,6 мл) два раза в сутки             | 180 мг (1,8 мл) два раза в сутки               |
| 10 кг <sup>(1)</sup> | 100 мг (1 мл) два раза в сутки              | 300 мг (3 мл) два раза в сутки                 |

|                         |                                  |                                  |
|-------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| 15 кг <sup>(1)</sup>    | 150 мг (1,5 мл) два раза в сутки | 450 мг (4,5 мл) два раза в сутки |
| 20 кг <sup>(1)</sup>    | 200 мг (2 мл) два раза в сутки   | 600 мг (6 мл) два раза в сутки   |
| 25 кг                   | 250 мг два раза в сутки          | 750 мг два раза в сутки          |
| от 50 кг <sup>(2)</sup> | 500 мг два раза в сутки          | 1500 мг два раза в сутки         |

<sup>(1)</sup> Детям с массой тела 25 кг или менее предпочтительно начинать лечение с приема раствора препарата Леветирацетам 100 мг/мл внутрь.

<sup>(2)</sup> Доза для детей и подростков с массой тела 50 кг и более такая же, как и для взрослых.

*Детям в возрасте от 1 месяца до 6 месяцев*

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

В зависимости от клинической эффективности и переносимости, доза может быть увеличена на 7 мг/кг дважды в день каждые 2 недели до рекомендуемой дозы 21 мг/кг два раза в сутки. Изменение дозы не должно превышать плюс или минус 7 мг/кг два раза в сутки каждые две недели. Следует назначать минимальную эффективную дозу.

Лечение младенцев следует начинать с применения препарата Леветирацетам 100 мг/мл, раствор для приема внутрь.

Рекомендации по дозировке для детей в возрасте от 1 до 6 месяцев:

| Масса тела | Начальная доза: 7 мг/кг два<br>раза в день | Максимальная доза: 21 мг/кг два<br>раза в день |
|------------|--------------------------------------------|------------------------------------------------|
| 4 кг       | 28 мг (0,3 мл) два раза в день             | 84 мг (0,85 мл) два раза в день                |
| 5 кг       | 35 мг (0,35 мл) два раза в день            | 105 мг (1,05 мл) два раза в день               |
| 7 кг       | 49 мг (0,5 мл) два раза в день             | 147 мг (1,5 мл) два раза в день                |

Дозирование раствора осуществляют с помощью дозирующих шприцов, входящих в комплект поставки препарата.

Имеются шприцы номинальной вместимостью:

- 10 мл (соответствует 1000 мг леветирацетама) и с ценой деления 0,25 мл (соответствует 25 мг) для детей в возрасте 4 лет и старше, подростков и взрослых;
- 3 мл (соответствует 300 мг) с ценой деления 0,1 мл (соответствует 10 мг) для детей в возрасте от 6 месяцев до 4 лет;
- 1,5 мл (соответствует 150 мг) и ценой деления 0,05 мл (соответствует 5 мг) для детей в возрасте от 1 месяца до 6 месяцев.

Отмеренную дозу препарата разводят в стакане воды или детской бутылочке.

Инструкция по дозированию раствора с помощью дозирующего шприца:

- Откройте флакон: для этого нажмите на колпачок и поверните его против часовой стрелки.
- Вставьте адаптер шприца в горлышко флакона, убедитесь в хорошей фиксации, затем возьмите шприц и поместите его в адаптер.
- Переверните флакон вверх дном.
- Наполните шприц небольшим количеством раствора, потянув поршень вниз, затем нажмите на поршень вверх, для удаления пузырьков воздуха.
- Заполните шприц раствором, потянув поршень до деления, соответствующего количеству миллилитров раствора назначенной врачом дозы.
- Переверните флакон горлышком вверх и вытащите шприц из адаптера.
- Содержимое шприца введите в стакан с водой или детскую бутылочку, надавив на поршень до упора.
- Выпейте полностью все содержимое стакана (или детской бутылочки).
- Промойте шприц водой.
- Закройте флакон пластиковой крышкой.

Способ применения

Для всех показаний

Внутрь, независимо от приема пищи. Суточную дозу препарата делят на два приема в одинаковой дозе. После приема внутрь во рту может ощущаться горький привкус леветирацетама.

**4.3 Противопоказания**

- Гиперчувствительность к леветирацетаму или другим производным пирролидона, или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- Детский возраст до 1 месяца (безопасность и эффективность не установлены).

**4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении**

С осторожностью

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

### Особые указания

#### *Нарушение функции почек*

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

#### *Количество форменных элементов крови*

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

#### *Острое поражение почек*

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

#### *Суицид*

При лечении противосудорожными средствами, в частности леветирацетамом, поступали сообщения о завершенных суицидах, суицидальных попытках, суицидальном мышлении и поведении. В метаанализе рандомизированных плацебо-контролируемых исследований противосудорожных 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 см. раздел 4.4.).

### *Нарастание выраженности судорог*

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

### *Удлинение интервала QT на электрокардиограмме*

В рамках пострегистрационного наблюдения наблюдались редкие случаи удлинения интервала QT на ЭКГ. Леветирацетам следует применять с осторожностью у пациентов с удлинением скорректированного интервала QT или с уже имеющимся соответствующим заболеванием сердца, а также одновременно с препаратами, влияющими на скорректированный интервал QT.

### *DRESS-синдром*

Леветирацетам может вызывать редкую серьезную нежелательную реакцию - лекарственную сыпь с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром), которая может быть опасной для жизни, если ее быстро не диагностировать и не приступить к лечению. Она может начаться с сыпи, быстро прогрессировать, приводя к повреждению внутренних органов, что требует госпитализации и может закончиться смертью пациента. DRESS-синдром может проявляться лихорадкой, сыпью, увеличением лимфатических узлов или повреждением внутренних органов, включая печень, почки, легкие, сердце или поджелудочную железу. Ранние симптомы DRESS-синдрома, такие как лихорадка или увеличенные лимфатические узлы, могут присутствовать даже тогда, когда сыпь еще не видна. Это отличает его от других серьезных кожных реакций, таких как синдром Стивенса-Джонсона (ССД) и токсический эпидермальный некролиз (ТЭН), которые могут развиваться при приеме антиконвульсантов, при развитии этих состояний сыпь появляется достаточно рано. Пациентам не следует прекращать прием леветирацетама без консультации с лечащим врачом.

Внезапное прекращение приема этих препаратов может привести к снижению контроля над эпилептическими приступами. Важно немедленно обратиться за медицинской помощью в случае подозрения на развитие DRESS-синдрома. Пациенты, у которых появляются любые необычные симптомы или реакции, включая сыпь, в любое время на протяжении приема леветирацетама, должны немедленно обратиться в отделение неотложной помощи. Обращение за медицинской помощью необходимо при развитии таких симптомов, как лихорадка, увеличенные лимфатические узлы, боль в горле, кожная

сыпь, отек лица или глаз, болезненные язвы во рту или вокруг глаз, проблемы с глотанием или дыханием, пожелтение кожи или склер глаз, необычные синяки или кровотечения, сильная усталость или слабость, одышка или непереносимость физических нагрузок, сильная мышечная боль. Лихорадка с сыпью и увеличенные лимфатические узлы или отек лица - частые проявления DRESS-синдрома, но у некоторых пациентов сыпь может отсутствовать. DRESS-синдром обычно развивается через 2-8 недель после начала приема препарата, но симптомы могут появиться и раньше или позже. Могут отмечаться: кожная реакция (может и отсутствовать) (например, генерализованная сыпь или эксфолиативный дерматит), эозинофилия, лихорадка, лимфаденопатия, одно или несколько системных осложнений, такие как гепатит, миокардит, перикардит, панкреатит, нефрит и пневмонит. DRESS-синдром также необходимо правильно дифференцировать с другими серьезными кожными реакциями. Медицинским работникам следует знать, что быстрое распознавание и раннее лечение DRESS-синдрома важны для благоприятного исхода и снижения смертности.

#### Вспомогательные вещества:

Препарат Леветирацетам содержит мальтитол. Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью фруктозы не следует принимать этот препарат.

Препарат Леветирацетам содержит глицерол (глицерин)

Может вызывать головную боль, расстройство желудка и диарею (понос).

Препарат Леветирацетам содержит метилпарагидроксибензоат (метилгидроксибензоат) и пропилпарагидроксибензоат (пропилгидроксибензоат). Может вызывать аллергические реакции (в том числе, отсроченные)

#### Дети

Имеющиеся данные о применении леветирацетама у детей указывают на отсутствие влияния данного препарата на рост и половое созревание. Тем не менее, долгосрочные эффекты на способность к обучению, умственные способности, рост, эндокринную функцию, половое созревание и детородный потенциал детей остаются неизвестными.

### **4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия**

#### *Противоэпилептические средства*

Леветирацетам не влияет на концентрацию в плазме противоэпилептических препаратов (фенитоина, карбамазепина, вальпроевой кислоты, фенобарбитала, ламотриджина, габапентина, топирамата и примидона) и эти противоэпилептические препараты не влияют на концентрацию леветирацетама. Клиренс леветирацетама был на 22 % выше у

детей, принимающих противосудорожные средства - индукторы микросомальных ферментов печени, по сравнению с детьми, не принимающими их.

#### *Пробенецид*

Пробенецид (500 мг четыре 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, неизвестно.

#### *Метотрексат*

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

#### *Пероральные контрацептивы и другие фармакокинетические взаимодействия*

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.

#### *Слабительные средства*

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

#### *Пища и алкоголь*

Пища не влияет на степень всасывания леветирацетама, но может уменьшать скорость всасывания.

Данных о взаимодействии леветирацетама с алкоголем нет.

#### 4.6 Фертильность, беременность и лактация

##### Женщины с детородным потенциалом

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

##### Беременность

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

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

Физиологические изменения в организме женщины во время беременности могут влиять на концентрацию в плазме леветирацетама, как и других противоэпилептических препаратов. Во время беременности отмечено снижение концентрации леветирацетама в плазме. Это снижение более выражено в третьем триместре (до 60 % от базовой концентрации в течение третьего триместра). Лечение леветирацетамом беременных следует проводить под особым контролем.

##### Лактация

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.

### **4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами**

Леветирацетам оказывает слабое или умеренное влияние на способность к управлению транспортными средствами и работе с механизмами. Из-за возможных различий в индивидуальной чувствительности у некоторых пациентов может возникать сонливость и другие симптомы со стороны центральной нервной системы, особенно в начале лечения или после повышения дозы. Поэтому таким пациентам следует соблюдать осторожность при занятии деятельностью, требующей повышенной концентрации внимания, например при управлении транспортными средствами или работе с механизмами. Пациентам рекомендуется воздерживаться от управления транспортными средствами и работы с механизмами до тех пор, пока не будет установлено, что их способность заниматься такой деятельностью не нарушена.

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

### **4.8 Нежелательные реакции**

#### Резюме профиля безопасности

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

#### Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции перечислены ниже по системам и органам и частоте возникновения: очень часто ( $\geq 1/10$ ); часто ( $\geq 1/100$  но  $< 1/10$ ); нечасто ( $\geq 1/1000$  но  $< 1/100$ ); редко ( $\geq 1/10,000$  но  $< 1/1000$ ); очень редко ( $< 1/10000$ ), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

| Системно-органный класс                            | Категория частоты |                                                                                       |                                                                                    |                                                                                                                                                  |
|----------------------------------------------------|-------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                    | Очень часто       | Часто                                                                                 | Нечасто                                                                            | Редко                                                                                                                                            |
| Инфекции и инвазии                                 | Назофарингит      |                                                                                       |                                                                                    | Инфекции                                                                                                                                         |
| Нарушения со стороны крови и лимфатической системы |                   |                                                                                       | Тромбоцитопения, лейкопения                                                        | Панцитопения, агранулоцитоз, нейтропения                                                                                                         |
| Нарушения со стороны иммунной системы              |                   |                                                                                       |                                                                                    | Лекарственная сыпь с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром), гиперчувствительность (включая ангионевротический отек и анафилаксию) |
| Нарушения метаболизма и питания                    |                   | Анорексия                                                                             | Снижение массы тела, увеличение массы тела                                         | Гипонатриемия                                                                                                                                    |
| Психические нарушения                              |                   | Депрессия, враждебность/агрессивность, тревога, бессонница, нервозность/раздражитель- | Попытки суицида, суицидальные намерения, психотические расстройства, поведенческие | Суицид, расстройство личности, нарушение мышления, бред                                                                                          |

|                                                        |                              |                                                                              |                                                                                                                                                                 |                                                                                                                  |
|--------------------------------------------------------|------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                        |                              | ность                                                                        | расстройства,                                                                                                                                                   |                                                                                                                  |
|                                                        |                              |                                                                              | галлюцинации,<br>гневливость,<br>спутанность<br>сознания,<br>эмоциональная<br>лабильность/пер<br>еменчивость<br>настроения,<br>возбуждение,<br>панические атаки |                                                                                                                  |
| Нарушения со<br>стороны<br>нервной<br>системы          | Сонливость,<br>головная боль | Судороги,<br>нарушение<br>равновесия,<br>головокружение,<br>летаргия, тремор | Амнезия,<br>ухудшение<br>памяти,<br>нарушение<br>координации/ата<br>ксия, парестезии,<br>снижение<br>концентрации<br>внимания                                   | Хореоатетоз,<br>дискинезия,<br>гиперкинезия,<br>нарушение<br>походки,<br>энцефалопатия,<br>аггравация<br>судорог |
| Нарушения со<br>стороны органа<br>зрения               |                              |                                                                              | Диплопия,<br>нечеткость<br>зрения                                                                                                                               |                                                                                                                  |
| Нарушения со<br>стороны органа<br>слуха и<br>лабиринта |                              | Вертиго                                                                      |                                                                                                                                                                 |                                                                                                                  |
| Нарушения со<br>стороны сердца                         |                              |                                                                              |                                                                                                                                                                 | Удлиненный<br>интервал QT на<br>электрокардио-<br>грамме                                                         |
| Нарушения со<br>стороны<br>дыхательной                 |                              | Кашель                                                                       |                                                                                                                                                                 |                                                                                                                  |

|                                                                                |  |                                                           |                                            |                                                                                                           |
|--------------------------------------------------------------------------------|--|-----------------------------------------------------------|--------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| системы,<br>органов<br>грудной клетки<br>и средостения                         |  |                                                           |                                            |                                                                                                           |
| Желудочно-<br>кишечные<br>нарушения                                            |  | Боль в животе,<br>диарея,<br>диспепсия,<br>рвота, тошнота |                                            | Панкреатит                                                                                                |
| Нарушения со<br>стороны печени<br>и желчевыводя-<br>щих путей                  |  |                                                           | Изменения<br>функциональных<br>проб печени | Печеночная<br>недостаточ-<br>ность, гепатит                                                               |
| Нарушения со<br>стороны почек<br>и<br>мочевыводящих<br>путей                   |  |                                                           |                                            | Острая<br>почечная<br>недостаточ-<br>ность                                                                |
| Нарушения со<br>стороны кожи и<br>подкожных<br>тканей                          |  | Сыпь                                                      | Алопеция,<br>экзема, зуд                   | Токсический<br>эпидермальный<br>некролиз,<br>синдром<br>Стивенса-<br>Джонсона,<br>многоформная<br>эритема |
| Нарушения со<br>стороны<br>мышечной,<br>скелетной и<br>соединительной<br>ткани |  |                                                           | Миалгия,<br>мышечная<br>слабость           | Рабдомиолиз и<br>увеличение<br>уровня<br>креатинфосфо-<br>киназы в крови                                  |
| Общие<br>нарушения и<br>реакции в                                              |  | Астения/<br>усталость                                     |                                            |                                                                                                           |

|                                                     |  |  |                          |  |
|-----------------------------------------------------|--|--|--------------------------|--|
| месте введения                                      |  |  |                          |  |
| Травмы,<br>интоксикации и<br>осложнения<br>процедур |  |  | Случайные<br>повреждения |  |

#### Описание отдельных побочных реакций

Риск анорексии выше при одновременном применении леветирацетама и топирамата.

В ряде случаев наблюдалось восстановление волосяного покрова после отмены леветирацетама. В некоторых случаях панцитопении регистрировалось угнетение костного мозга.

Распространенность рабдомиолиза и увеличения уровня креатинфосфокиназы в крови существенно выше у пациентов из Японии, по сравнению с представителями других национальностей.

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

#### Дети

В плацебо-контролируемых и открытых расширенных исследованиях лечение леветирацетамом получали 190 пациентов в возрасте от 1 месяца до 4 лет. Шестьдесят из них получали леветирацетам в плацебо-контролируемых исследованиях. В плацебо-контролируемых и открытых расширенных исследованиях лечение леветирацетамом получили 645 пациентов в возрасте от 4 до 16 лет. 233 из них получали леветирацетам в плацебо-контролируемых исследованиях. Данные для обеих возрастных групп дополнены результатами применения леветирацетама в пострегистрационный период.

Кроме того, в пострегистрационном исследовании безопасности леветирацетам получал 101 грудной ребенок в возрасте младше 12 месяцев. Не было выявлено никаких новых угроз со стороны безопасности, связанных с применением леветирацетама у грудных детей с эпилепсией в возрасте младше 12 месяцев.

Профиль безопасности леветирацетама в целом сопоставим для разных возрастных групп и утвержденных показаний к применению при эпилепсии. Профиль безопасности у детей в плацебо-контролируемых клинических исследованиях был сопоставим с профилем безопасности леветирацетама у взрослых, за исключением отклонений поведения и психических нарушений, которые чаще наблюдались у детей, чем у взрослых. У детей и подростков в возрасте от 4 до 16 лет по сравнению с другими возрастными группами и профилем безопасности в целом чаще регистрировались следующие нежелательные

реакции: рвота (очень часто, 11,2 %), возбуждение (часто, 3,4 %), переменчивость настроения (часто, 2,1 %), эмоциональная лабильность (часто, 1,7 %), агрессивность (часто, 8,2 %), поведенческие расстройства (часто, 5,6 %) и летаргия (часто, 3,9 %). У детей в возрасте от 1 месяца до 4 лет по сравнению с другими возрастными группами и профилем безопасности в целом чаще регистрировали следующие нежелательные реакции: раздражительность (очень часто, 11,7 %) и нарушение координации (часто, 3,3 %).

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, по оценке профиля безопасности у детей оценивались когнитивные и нейропсихологические эффекты леветирацетама у детей в возрасте 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. 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.

#### Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация:

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Адрес: 109012, Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: [pharm@roszdravnadzor.gov.ru](mailto:pharm@roszdravnadzor.gov.ru)

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:  
[www.roszdravnadzor.gov.ru](http://www.roszdravnadzor.gov.ru)

Республика Беларусь:

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении», Республиканская клинико-фармакологическая лаборатория

Адрес: 220045, г. Минск, пр-т Дзержинского, 83, корпус 15, 8 этаж

Телефон: +375-17-242-00-29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <https://www.rceth.by/>

Республика Казахстан:

«Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий»

Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения

Республики Казахстан

Адрес: 010000, г. Астана, ул. А. Иманова, 13

Телефон: +7 (7172) 78-98-28

Электронная почта: pdlc@dari.kz

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <https://www.ndda.kz/>

## 4.9 Передозировка

### Симптомы

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

### Лечение

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

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Противозепилептические средства; другие противозепилептические средства.

Код АТХ: N03AX14

### Механизм действия

Механизм действия леветирацетама до конца не изучен, но очевидно, что он отличается от механизма действия известных противозепилептических препаратов. Эксперименты *in vitro* и *in vivo* показали, что леветирацетам не влияет на основные характеристики клеток и нормальную трансмиссию.

Исследования *in vitro* показали, что леветирацетам влияет на внутринейрональную концентрацию ионов  $\text{Ca}^{2+}$ , частично тормозя ток  $\text{Ca}^{2+}$  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  $\beta$ -карболинами. Также в исследованиях *in vitro* было определено, что леветирацетам связывается со специфическим участком в ткани головного мозга. Место связывания представляет собой белок 2A синаптических везикул, который предположительно участвует в слиянии везикул и экзоцитозе нейротрансмиттеров. Леветирацетам и связанные аналоги различаются сродством связывания с белком 2A синаптических везикул, которое коррелирует со степенью противоэпилептической защиты в аудиогенной модели эпилепсии у мышей. Этот факт позволяет предположить, что взаимодействие между леветирацетамом и белком 2A синаптических везикул, очевидно, вносит вклад в противосудорожный механизм действия препарата.

#### Фармакодинамические эффекты

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

У людей активность леветирацетама в отношении эпилепсии и с парциальными, и с генерализованными припадками (эпилептиформных разрядов/фотопароксизмальной реакции) подтверждает его широкий фармакологический профиль.

#### Клиническая эффективность и безопасность

*Дополнительная терапия при лечении парциальных припадков с вторичной генерализацией или без нее у взрослых, подростков, детей и младенцев в возрасте от 1 месяца с эпилепсией*

У взрослых эффективность леветирацетама была продемонстрирована в трех двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях. Было показано, что соотношение пациентов, которые продемонстрировали 50 % и более снижение частоты парциальных припадков в неделю относительно исходного уровня при приеме постоянной дозы леветирацетама 1000 мг, 2000 мг или 3000 мг в два приема в течение 12-14 недель было 27,7 %, 31,6 % и 41,3 % соответственно, и 12,6 % у пациентов, принимавших плацебо.

#### Дети

Эффективность леветирацетама у пациентов в возрасте от 4 до 16 лет была установлена при проведении двойного слепого плацебо-контролируемого исследования длительностью

14 недель, включавшего 198 пациентов. Доза леветирацетама составляла 60 мг/кг/сутки в два приема.

44,6 % пациентов, принимавших леветирацетам и 19,6 % пациентов, принимавших плацебо, продемонстрировали 50 % и более уменьшение частоты парциальных припадков в неделю относительно исходного уровня. В период лечения 11,4 % пациентов не имело припадков в течение 6 месяцев, по крайней мере, и 7,2 % – в течение одного года, по крайней мере.

Эффективность леветирацетама у пациентов в возрасте от одного месяца до 4 лет была установлена при проведении двойного слепого плацебо-контролируемого исследования, включавшего 116 пациентов, с продолжительностью лечения 5 дней. Доза леветирацетама в виде раствора для приема внутрь для младенцев от одного до 6 месяцев составляла 20 мг/кг/сутки в два приема с последующим титрованием до 40 мг/кг/сутки, для младенцев и детей от 6 месяцев до 4 лет – 25 мг/кг/сутки в два приема с последующим титрованием до 50 мг/кг/сутки.

При первоначальной оценке эффективности определялся коэффициент респондеров (процент пациентов с уменьшением частоты парциальных припадков в сутки относительно исходного уровня на 50 % и более) с применением метода слепого контроля при проведении 48-часовой видео электроэнцефалографии. Показатель эффективности основан на анализе 109 пациентов, которым проводилась электроэнцефалография в течение 24 часов, по крайней мере. Респондерами оказались 43,6 % пациентов, принимавших леветирацетам и 19,6 % пациентов, принимавших плацебо. На протяжении длительного лечения 8,6 % пациентов не имели припадков в течение 6 месяцев, по крайней мере, и 7,8 % в течение 1 года, по крайней мере.

В плацебо контролируемых клинических исследованиях принимали участие 35 грудных детей младше 1 года с парциальными припадками, из которых только 13 были в возрасте <6 месяцев.

*Монотерапия при лечении парциальных припадков с вторичной генерализацией или без нее у пациентов старше 16 лет с впервые диагностированной эпилепсией*

Эффективность леветирацетама в виде монотерапии была сопоставима с эффективностью карбамазепина с регулируемым высвобождением в параллельной группе при проведении двойного слепого исследования на 576 пациентах с 16 лет с впервые или недавно диагностированной эпилепсией с неспровоцированными парциальными припадками или генерализованными тонико-клоническими припадками. Пациенты были выбраны случайным образом для лечения карбамазепином с регулируемым высвобождением в дозе

400-200 мг/сутки или леветирацетамом в дозе 1000-3000 мг/сутки. Продолжительность лечения составляла 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 регулируемым высвобождением. Согласованное абсолютное различие между курсами лечения составляло 0,2 % (95 % доверительный интервал -7,8 – 8,2). Более половины пациентов не имели припадков в течение 12 месяцев (56,6 % пациентов на леветирацетаме и 58,5 % на карбамазепине с регулируемым высвобождением соответственно).

При проведении исследования в клинической практике сопутствующие противоэпилептические препараты могли быть отменены для ограниченного числа пациентов, которые ответили на дополнительную терапию леветирацетамом (36 взрослых пациентов из 69).

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

Эффективность леветирацетама была установлена в процессе двойного слепого плацебо-контролируемого исследования продолжительностью 16 недель для пациентов с 12 лет с идиопатической генерализованной эпилепсией с различными синдромами миоклонических судорог. Большинство пациентов имело ювенильную миоклоническую эпилепсию. Доза леветирацетама составляла 3000 мг/сутки в два приема. 58,3 % пациентов, принимающих леветирацетам, и 23,3 % пациентов, принимавших плацебо, имели, по крайней мере, 50 % уменьшение миоклонических припадков за неделю. В течение непрерывного длительного лечения 28,6 % пациентов не имели миоклонических судорог в течение 6 месяцев, по крайней мере и 21 % пациентов в течение одного года, по крайней мере.

*Дополнительная терапия для лечения первично-генерализованных тонико-клонических припадков у взрослых и подростков с 12 лет и старше с идиопатической генерализованной эпилепсией*

Эффективность леветирацитама была установлена в течение 24-недельного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования, включавшего взрослых, подростков и ограниченное количество детей с идиопатической генерализованной эпилепсией с первично-генерализованными тонико-клоническими припадками, с различными синдромами (ювенильная миоклоническая эпилепсия, ювенильная абсанс-эпилепсия, детская абсанс-эпилепсия или эпилепсия с генерализованными тонико-клоническими судорогами при пробуждении).

В этом исследовании суточная доза леветирацетама составляла 3000 мг/сутки для взрослых и подростков или 60 мг/кг/сутки для детей в два приема. 72,2 % пациентов, принимающих леветирацетам, и 45,2 % пациентов, принимавших плацебо, показали уменьшение частоты припадков в течение недели на 50 % и более у пациентов с первично-генерализованными тонико-клоническими припадками.

На протяжении непрерывного долговременного лечения 47,4 % пациентов не имели тонико-клонических припадков в течение 6 месяцев, по крайней мере, и 31,5 % пациентов не имели тонико-клонических припадков в течение одного года, по крайней мере.

## 5.2 Фармакокинетические свойства

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

Не наблюдалось зависимости фармакокинетики от пола, расы и времени суток.

Всасывание происходит полностью и носит линейный характер, благодаря чему концентрация в плазме может быть предсказана, исходя из принятой дозы леветирацетама, выраженной в мг/кг массы тела.

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

### Абсорбция

После приема внутрь леветирацетам хорошо абсорбируется из желудочнокишечного тракта. Степень всасывания не зависит от дозы и времени приема пищи. Биодоступность составляет 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.

### Распределение

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

### Биотрансформация

Леветирацетам неактивно метаболизируется в человеческом организме. Главный путь метаболизма (24 % от дозы) происходит путем ферментативного гидролиза ацетамидной группы. Образование первичного фармакологически неактивного метаболита (ucb L057)

происходит без участия изоферментов цитохрома P450 печени. Гидролиз ацетамидной группы был минимальным для большого количества тканей, включая клетки крови.

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

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

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

#### Элиминация

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

Выведение с фекалиями составляет 0,3 % от дозы.

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

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

#### Лица пожилого возраста

$T_{1/2}$  увеличивается на 40 % и составляет 10–11 ч, что связано с частым нарушением функции почек у пациентов этой категории.

#### Почечная недостаточность

Клиренс леветирацетама и его первичного метаболита коррелирует с клиренсом креатинина. Поэтому пациентам с почечной недостаточностью рекомендуется подбор дозы в зависимости от клиренса креатинина и степени почечной недостаточности. В терминальной стадии почечной недостаточности у взрослых пациентов  $T_{1/2}$  составляет 25

часов в период между сеансами диализа и 3, часа во время диализа. В течение 4-часового сеанса диализа удаляется до 51 % леветирацетама.

#### Печеночная недостаточность

У пациентов с нарушением функции печени легкой и средней степени тяжести значимых изменений клиренса леветирацетама не происходит. У большинства пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени при сопутствующем нарушении функции почек клиренс леветирацетама снижается более чем на 50 %.

#### Дети

##### *Дети от 4 до 12 лет*

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

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

##### *Дети от 1 месяца до 4 лет*

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

При проведении популяционного фармакокинетического анализа у пациентов в возрасте от 1 месяца до 16 лет показано, что клиренс и наблюдаемый объем распределения имели значимую зависимость по отношению к массе тела (клиренс увеличивался прямо пропорционально с увеличением массы тела). Возраст также влиял на оба параметра. Этот эффект был более явным для пациентов раннего возраста и убывал с увеличением возраста, становясь незначительным к 4 годам.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**

### **6.1 Перечень вспомогательных веществ**

Мальтитол жидкий

Глицерол

Метилпарагидроксибензоат

Пропилпарагидроксибензоат

Кислоты лимонной моногидрат

Натрия цитрат дигидрат

Аммония глицирризат

Калия ацесульфам

Ароматизатор виноградный

Вода очищенная

## **6.2 Несовместимость**

Не применимо.

## **6.3 Срок годности (срок хранения)**

3 года.

## **6.4 Особые меры предосторожности при хранении**

Хранить при температуре не выше 25°C.

## **6.5. Характер и содержание первичной упаковки**

Раствор для приема внутрь, 100 мг/мл.

По 150 мл препарата во флакон темного стекла с навинчивающейся крышкой из полиэтилена, оснащенной защитой от вскрытия детьми. По 1 флакону вместе с дозирующим шприцем и адаптером (полипропилен/полиэтилен), листком-вкладышем в картонную пачку.

## **6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом**

Особые требования отсутствуют.

## **7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

Индия

Хетеро Лабс Лимитед

Адрес: «Хетеро Корпорейт», 7-2-A2, Индастриал Эстейтс, Санат Нагар, Хайдарабад – 500018, Телангана, Индия

**7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения**

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

Московское представительство компании «Хетеро Лабс Лимитед» (Индия)

109029, г. Москва, Автомобильный проезд, д. 6 стр. 5

тел./факс: +7 (495) 981-00-88

e-mail: DrugSafety-Russia@heterodrugs.com

**8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

**9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)**

Дата первой регистрации:

**10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА**

Общая характеристика лекарственного препарата Леветирацетам доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://ees.eaeunion.org/>