

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Левипил Сан, 1000 мг, таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые оболочкой.

Левипил Сан, 1500 мг, таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: леветирацетам.

Левипил Сан, 1000 мг, таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые оболочкой

Каждая таблетка, с пролонгированным высвобождением, покрытая оболочкой, содержит 1000 мг леветирацетама.

Левипил Сан, 1500 мг, таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые оболочкой

Каждая таблетка, с пролонгированным высвобождением, покрытая оболочкой, содержит 1500 мг леветирацетама.

Вспомогательные вещества, наличие которых необходимо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые оболочкой.

Овальные таблетки двояковыпуклой формы, разделенные продольно на два слоя: светло-синий тонкий слой с вкраплениями белого цвета и более широкий слой белый с вкраплениями светло-синего цвета, покрытые прозрачной оболочкой, с оттиском черного цвета на одной из сторон таблетки – белой или светло-синей: «574» (1000 мг) или «575» (1500 мг), с небольшим круглым отверстием (лазерное сверление) на светло-синей стороне таблетки. На поперечном разрезе таблетки белого цвета с тонким слоем светло-синего цвета с одной стороны таблетки.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Левипил Сан показан для лечения парциальных припадков у пациентов с эпилепсией в возрасте старше 12 лет весом 50 кг и более.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Взрослые

Лечение начинают с дозы 1000 мг один раз в день. Разовая суточная доза может быть увеличена с шагом 1000 мг каждые 2 недели до максимальной рекомендуемой суточной дозы 3000 мг/сут.

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 дозу следует корректировать в зависимости от величины клиренса креатинина (КК).

Препарат Левипил Сан не рекомендуется для применения у пациентов со средней и тяжелой почечной недостаточностью. Рекомендуемые дозы и корректировка для пациентов с нарушением функции почек легкой степени представлены в таблице 1.

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

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

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

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

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

Таблица 1. Режим коррекции дозирования для пациентов с нарушением функции почек

Почечная недостаточность	КК (мл/мин/1,73 м ²)	Дозировка (мг)	Частота
Норма	≥ 80	от 1000 до 3000	каждые 24 часа
Легкая	от 50 до 80	от 1000 до 2000	каждые 24 часа

Если требуется прекратить прием препарата, то отмену лечения рекомендуется

осуществлять постепенно, уменьшая разовую дозу каждые 2-4 недели.

Дети

Дети младше 12 лет

Препарат противопоказан к применению у детей в возрасте до 12 лет.

Дети старше 12 лет

Режим дозирования лекарственного препарата для детей от 12 до 18 лет с массой тела от 50 кг не отличается от режима дозирования для взрослых.

Способ применения

Внутрь, один раз в день.

Таблетки следует принимать целиком, не разжевывая; не разламывайте и не разрезайте таблетки.

4.3. Противопоказания

- гиперчувствительность к леветирацетаму или другим производным пирролидона и/или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

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 некомпенсированными заболеваниями печени рекомендуется исследование функции почек перед началом лечения. При нарушении функции почек может потребоваться коррекция дозы.

Гематологические нарушения

Леветирацетам, таблетки с пролонгированным высвобождением может вызывать гематологические нарушения. В ходе клинических исследований были отмечены такие нарушения, как снижение количества лейкоцитов и нейтрофилов, а также эритроцитов. Другие нарушения включают снижение уровня гемоглобина и гематокрита, а также увеличение количества эозинофилов. У некоторых пациентов также могут наблюдаться агранулоцитоз, панцитопения и тромбоцитопения. Анализ крови, с подсчетом форменных

элементов крови, рекомендован пациентам, у которых возникает сильная слабость, гипертермия, рецидивирующие инфекции или нарушения свертывания крови.

Суицидальное поведение и идеи

При лечении противоэпилептическими средствами, в частности леветирацетамом, поступали сообщения о завершенных суицидах, суицидальных попытках, суицидальном мышлении и поведении. В метаанализе рандомизированных плацебо-контролируемых исследований противоэпилептических средств было выявлено небольшое повышение риска развития суицидального мышления и поведения.

Механизм повышения риска неизвестен.

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.

Нарастание выраженности судорог

Как и другие противоэпилептические препараты, леветирацетам в редких случаях может увеличить 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. Сообщалось о недостаточной эффективности или ухудшении течения судорожных припадков у пациентов с эпилепсией, связанной с мутациями альфа-субъединицы потенциалзависимых натриевых каналов 8 типа (SCN8A).

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.

Сонливость и усталость

Леветирацетам, таблетки с пролонгированным высвобождением, могут вызывать сонливость и усталость. Эти симптомы чаще всего возникают в течение первых 4-х недель лечения.

Анафилаксия и ангионевротический отек

Леветирацетам, таблетки с пролонгированным высвобождением, может вызвать анафилаксию или ангионевротический отек после приема первой дозы или в любое время во время лечения. У пациентов, получающих леветирацетам, могут наблюдаться такие симптомы как артериальная гипотензия, крапивница, сыпь, нарушение дыхания, отек лица, губ, ротовой полости, глаз, языка, горла и стоп. Некоторые из этих реакций опасны для жизни и требуют немедленной медицинской помощи. Если во время приема Левипил Сан у пациента возникают какие-либо симптомы анафилаксии, прием препарата следует немедленно прекратить и обратиться за медицинской помощью. Повторный прием леветирацетама противопоказан.

Серьезные дерматологические реакции

Сообщалось о серьезных дерматологических реакциях, включая синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз, у пациентов, получавших леветирацетам, таблетки с пролонгированным высвобождением. Среднее время появления симптомов составляет от 14 до 17 дней, но были описаны случаи возникновения данных синдромом через четыре месяца после начала лечения. Также сообщалось о повторении серьезных кожных реакций после повторного приема леветирацетама. Прием препарата Левипил Сан следует прекратить при первых признаках сыпи, за исключением случаев, когда сыпь явно не связана с приемом препарата. Если признаки или симптомы указывают на возникновение синдрома Стивенса-Джонсона и токсического эпидермального некролиза, не следует возобновлять прием этого препарата и следует рассмотреть альтернативную терапию.

Лекарственная сыпь с эозинофилией и системными симптомами (DRESS)

Леветирацетам может вызывать редкую серьезную нежелательную реакцию – лекарственную сыпь с эозинофилией и системными симптомами (DRESS), которая может быть опасной для жизни, если ее быстро не диагностировать и не приступить к лечению. Она может начаться с сыпи, может 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, 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 и токсический эпидермальный некролиз, которые могут развиваться при приеме антиконвульсантов, при развитии этих состояний сыпь проявляется 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, 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 важны для благоприятного исхода и снижения смертности.

Трудности с координацией

В контролируемых исследованиях леветирацетама, таблеток с пролонгированным высвобождением не наблюдалось трудностей с координацией, однако количество пациентов было значительно меньше, чем количество пациентов, принимавших леветирацетам, таблетки немедленного высвобождения. Тем не менее, нежелательные реакции, наблюдавшиеся в контролируемых исследованиях леветирацетама, таблеток с немедленным высвобождением, могут возникать и у пациентов, принимающих леветирацетам, таблетки пролонгированного высвобождения.

В общей сложности 3,4% пациентов, получавших леветирацетам, таблетки с немедленным высвобождением, испытывали трудности с координацией, в виде атаксии, нарушения походки или нарушения координации, по сравнению с 1,6% пациентов, получавших плацебо. В общей сложности 0,4% пациентов прекратили лечение леветирацетамом, таблетки с немедленным высвобождением из-за атаксии по сравнению с пациентами, получавшими плацебо. У 0,7% пациентов, получавших леветирацетам, таблетки с немедленным высвобождением, доза была снижена из-за проблем с координацией, а у 0,2% пациентов, получавших плацебо, доза была снижена из-за обострения атаксии. Эти симптомы чаще всего возникали в течение первых 4-х недель лечения.

Контроль возникновения судорог во время беременности

Физиологические изменения могут постепенно снижать концентрацию леветирацетама в плазме крови на протяжении всей беременности. Это снижение становится более выраженным в третьем триместре. Рекомендуется тщательное наблюдение за пациентками во время беременности. Тщательный мониторинг следует продолжать и в послеродовой период, особенно если доза препарата была изменена во время беременности.

Дети

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

Вспомогательные вещества

Натрий

Данный лекарственный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на дозу (1 таблетку), то есть по сути, «не содержит натрия».

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Противоэпилептические препараты

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 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.

Пробенецид

Показано, что пробенецид (по 500 мг 4 раза в сутки), блокатор канальцевой секреции в почках, ингибирует почечный клиренс основного метаболита леветирацетама, но не самого леветирацетама. Почечный клиренс леветирацетама в присутствии пробенецида снижался на 60%, что вероятно, связано с конкурентным ингибированием канальцевой секреции леветирацетама.

Метотрексат

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

Пероральные контрацептивы и прочие 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, принимаемого в дозе 0,25 мг ежедневно и варфарина, R и S типа 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 слегка уменьшает скорость всасывания.

Данных по взаимодействию леветирацетама с алкоголем нет.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины детородного возраста

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

Беременность

Анализ значительного объема данных пострегистрационных исследований у беременных женщин, получавших монотерапию леветирацетамом (более 1800 женщин, среди которых более 1500 получали препарат в течение 1-го триместра беременности), не подтвердил увеличение риска тяжелых аномалий развития.

Имеются только ограниченные данные о неврологическом развитии детей, чьи матери получали монотерапию 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 минимально 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 во время 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 неизвестен.

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

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

4.8. Нежелательные реакции

Резюме нежелательных реакций

Представленный ниже профиль нежелательных явлений основан на анализе результатов плацебо-контролируемых исследований, а также опыте пострегистрационного применения леветирацетама.

Самые частые нежелательные реакции были: назофарингит, сонливость, головная боль, утомляемость и головокружение. Профиль безопасности леветирацетама в целом сходен для различных возрастных групп взрослых и детей.

Частота побочных реакций приведена в виде следующей градации: *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* ($< 1/10\,000$); *частота неизвестна* (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Инфекции и инвазии

Очень часто: назофарингит;

Редко: инфекции.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Нечасто: тромбоцитопения, лейкопения;

Редко: панцитопения, агранулоцитоз, нейтропения.

Нарушения со стороны иммунной системы

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

Нарушения метаболизма и питания

Часто: анорексия;

Нечасто: увеличение массы тела, снижение массы тела;

Редко: гипонатриемия.

Психические нарушения

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

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

Редко: суицид, расстройство личности, нарушение мышления, бред, обсессивно-компульсивное расстройство.

Нарушения со стороны нервной системы

Очень часто: сонливость, головная боль;

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

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

Редко: хореоатетоз, дискинезия, гиперкинезия, нарушение походки, энцефалопатия, аггравация судорог, злокачественный нейролептический синдром.

Нарушения со стороны сердца

Редко: удлинённый интервал QT на ЭКГ.

Нарушения со стороны органа зрения

Нечасто: диплопия, нечеткость зрения.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта

Часто: вертиго.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Часто: кашель.

Желудочно-кишечные нарушения

Часто: боли в животе, диарея, диспепсия, тошнота;

Редко: панкреатит.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Нечасто: изменение функциональных проб печени;

Редко: печеночная недостаточность, гепатит.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Часто: сыпь;

Нечасто: алопеция, экзема, зуд;

Редко: токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, многоформная эритема.

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани

Нечасто: мышечная слабость, миалгия;

Редко: рабдомиолиз и увеличение уровня креатинфосфокиназы в крови.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Редко: острая почечная недостаточность.

Общие нарушения и реакции в месте введения

Часто: астения/усталость.

Травмы, интоксикации и осложнения процедур

Нечасто: случайные повреждения.

Описание отдельных нежелательных реакций:

Риск анорексии выше при одновременном применении леветирацетама и топирамата.

В ряде случаев наблюдалось восстановление волосяного покрова после отмены леветирацетама.

В пострегистрационной практике наблюдались редкие случаи развития обсессивно-компульсивных расстройств (ОКР) у пациентов с сопутствующим ОКР или психическими расстройствами в анамнезе.

В некоторых случаях панцитопении регистрировалось угнетение костного мозга. Распространенность рабдомиолиза и увеличение уровня креатинфосфокиназы в крови, а также злокачественного нейролептического синдрома 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 применения у детей в плацебо-контролируемых клинических исследованиях был сопоставим с профилем безопасности леветирацетама у взрослых. У детей и подростков в возрасте от 4 до 16 лет чаще регистрировались следующие нежелательные реакции: рвота (очень часто, 11,2 %), возбуждение (часто, 3,4 %), переменчивость настроения (часто, 2,1 %), эмоциональная лабильность (часто, 1,7 %),

агрессивность (часто, 8,2 %), поведенческое расстройство (часто, 5,6 %) и летаргия (часто, 3,9 %). У детей в возрасте от 1 месяца до 4 лет чаще регистрировались следующие нежелательные реакции: раздражительность (очень часто, 11,7 %) и нарушение координации (часто, 3,3 %).

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, целью которого было показать, что препарат по безопасности не уступает плацебо, оценивались когнитивные и нейропсихологические эффекты леветирацетама у детей от 4 до 16 лет с парциальными приступами. По результатам исследования было сделано заключение, что леветирацетам не отличался от плацебо (не уступал ему) в отношении изменений суммы баллов по разделам «Внимание и Память» и «Комбинированный Скрининг Памяти» шкалы Лейтер-Р (Leiter-R) у пациентов, прошедших исследование в соответствии с протоколом, по сравнению с исходным визитом.

В результате анализа поведенческого и эмоционального статуса при помощи прошедшего валидацию инструмента – опросника Аченбаха (Achenbach) – было выявлено агрессивное поведение в группе пациентов, принимающих леветирацетам. Однако пациенты, принимавшие леветирацетам в ходе долгосрочного наблюдения в открытой фазе исследования, не демонстрировали ухудшение 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 лекарственного 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

109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 (800) 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://www.roszdravnadzor.gov.ru/>

4.9. Передозировка

Симптомы

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

Лечение

В остром периоде – искусственный вызов рвоты и промывание желудка с последующим назначением активированного угля. Специфического антидота для леветирацетама нет. При необходимости проводится симптоматическое лечение в условиях стационара с использованием гемодиализа (эффективность гемодиализа для леветирацетама составляет 50% за 4 ч).

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противоэпилептические средства; другие противоэпилептические средства.

Код АТХ: N03AX14

Действующее вещество препарата – леветирацетам, является производным пирролидона (S-энантиомер α-этил-2-оксо-1-пирролидин-ацетамида), по химической структуре отличается от известных противоэпилептических лекарственных средств.

Механизм действия

Механизм действия леветирацетама до конца не изучен. Эксперименты *in vitro* и *in vivo* показали, что леветирацетам не влияет на основные характеристики клеток и нормальную нейротрансмиссию.

Исследования *in vitro* показали, что леветирацетам влияет на внутринейрональную концентрацию ионов Ca^{2+} , частично тормозя ток Ca^{2+} через каналы N-типа и, снижая высвобождение кальция из внутринейрональных депо. Кроме того, леветирацетам частично восстанавливает токи через ГАМК и глицин-зависимые каналы, сниженные цинком и β-карболинами. Также в исследованиях *in vitro* было определено, что леветирацетам связывается со специфическим участком в ткани головного мозга. Место связывания представляет собой белок 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 коррелируется 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

Леветирацетам индуцирует противоэпилептическую защиту в разнообразных животных моделях парциальных и первично-генерализованных припадков, не проявляя при этом про-конвульсивного действия. 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

Эффективность леветирацетама пролонгированного высвобождения в лечении парциальных приступов у взрослых была подтверждена в многоцентровом, рандомизированном, двойном-слепом, плацебо-контролируемом исследовании с участием пациентов с рефрактерными парциальными приступами эпилепсии как с вторичной генерализацией, так и без таковой.

Критерием включения в исследование являлось наличие 8 парциальных приступов как с вторичной генерализацией, так и без таковой в течение 8 недель до начала исследования и минимум 2 парциальных приступа в течение каждого 4-х недельного временного интервала до начала исследования. Все пациенты получали постоянную противоэпилептическую терапию, которая включала как минимум 1 ПЭП и максимум 3 ПЭП. По окончании 8 недельного скринингового периода 158 пациентов были рандомизированы в группы плацебо (n=79) и леветирацетама пролонгированного высвобождения 1000 мг (таблетки по 500 мг) (n=79) 1 раз в сутки в течение 12 недель.

Первичной конечной точкой исследования являлся процент снижения средней частоты парциальных приступов в неделю в сравнении с плацебо.

По окончании периода терапии медиана процента снижения средней частоты приступов в неделю в группе леветирацетама пролонгированного высвобождения 1000 мг (n=74) составила 46,1% и 33,1% в группе плацебо (n=78). Разница снижения частоты парциальных приступов между группами составила 14,4% и была статистически значимой.

Дополнительная терапия при лечении парциальных припадков с вторичной генерализацией или без таковых у взрослых, подростков и детей с 4-х лет с эпилепсией

Эффективность леветирацетама у взрослых была подтверждена 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 мг, 2000 мг или 3000 мг соответственно, и 12,6 %

у пациентов, принимавших плацебо.

Педиатрическая популяция

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).

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, одного 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.

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

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 высвобождением по 400-1200 мг/сут или леветирацетамом по 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).

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

Эффективность леветирацетама была установлена в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании продолжительностью 16 недель для пациентов с 12 лет и старше с идиопатической генерализованной 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.

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

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 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-клинических припадков в течение, по крайней мере, одного года.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Леветирацетам обладает высокой растворимостью и проницаемостью. Практически полностью всасывается после приема внутрь. Его фармакокинетический профиль является

линейным и характеризуется низкой внутрииндивидуальной и межиндивидуальной изменчивостью.

Максимальная концентрация ($C_{\max}$) в плазме крови для леветирацетама с длительным высвобождением достигается примерно через 4 часа. Время достижения максимальной концентрации ($TC_{\max}$) в плазме крови для леветирацетама с длительным высвобождением на 3 часа больше, чем для леветирацетама с немедленным высвобождением. После многократного приема таблеток леветирацетама с пролонгированным AUC_{0-24} была аналогична AUC_{0-24} после многократного приема таблеток с немедленным высвобождением. Показатели $C_{\max}$ и $C_{\min}$ были ниже на 17 % и 26 %, соответственно, после многократного приема доз леветирацетама в таблетках с длительным высвобождением в сравнении с многократным приемом доз леветирацетама в таблетках с немедленным высвобождением. Прием высококалорийного завтрака с высоким содержанием жира перед приемом леветирацетама пролонгированного высвобождения приводил к более высокой концентрации и увеличению среднего времени достижения максимальной концентрации препарата.

Распределение

Связывание леветирацетама и его основного метаболита с белками плазмы составляет менее 10 %. Объем распределения (V_d) близок к объему распределения внутриклеточной и внеклеточной жидкости

Биотрансформация

Леветирацетам не подвергается значительному метаболизму в организме человека. Основной путь метаболизма (24 % от дозы) — это ферментативный гидролиз ацетамидной группы. Образование первичного метаболита, происходит без участия изоферментов цитохрома P450 печени.

Были также идентифицированы два второстепенных метаболита. Один образуется в результате гидроксилирования пирролидинового кольца (2 % дозы), а другой — в результате открытия пирролидинового кольца (1 % от дозы). На долю других неидентифицированных компонентов приходится только 0,6% дозы. Метаболиты не обладают фармакологической активностью и выводятся почками.

Леветирацетам и его основной метаболит не подвергаются взаимному энантиометрическому превращению *in vivo*.

В условиях *in vivo* леветирацетам и его основной метаболит не подавляют основные изоформы 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 *in vitro*.

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 взаимодействия с оральными контрацептивами, дигоксином и варфарином в условиях *in vitro* и *in vivo* не ожидается значимой индукции ферментов в условиях *in vivo*. Таким образом, вероятность взаимодействия леветирацетама с другими препаратами мала.

Элиминация

Период полувыведения леветирацетама из плазмы крови у взрослых составляет 7 ± 1 ч и не зависит от способа введения и режима дозирования. Леветирацетам выводится через почки и составляет 66 % от введенной дозы. Общий клиренс составляет 0,96 мл/мин/кг, а почечный клиренс — 0,6 мл/мин/кг. Леветирацетам выводится почками посредством клубочковой фильтрации с последующей частичной канальцевой реабсорбцией.

Общий уровень выведения леветирацетама и его основного метаболита с мочой в первые 48 часов составляет 66% и 24 % от дозы соответственно. Леветирацетам и его активный метаболит выводятся из организма путем клубочковой фильтрации с последующей канальцевой реабсорбцией. Почечный клиренс леветирацетама и его основного метаболита составляет 0,6 и 4,2 мл/мин/кг соответственно. Выведение леветирацетама коррелирует с клиренсом креатинина.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

У пациентов пожилого возраста недостаточно фармакокинетических данных о применении леветирацетама в таблетках с длительным высвобождением. У 16 пожилых пациентов (61–88 лет) с клиренсом креатинина 30–74 мл/мин по сравнению со здоровыми добровольцами при применении суточной дозы в 2 приема в течение 10 дней общий клиренс снижался на 38 %, продолжительность полувыведения леветирацетама увеличивалась на 2,5 ч. Наиболее вероятно, что это связано со снижением функции почек у этих пациентов.

Пациенты с нарушением функции почек

В контролируемом исследовании не оценивалось воздействие леветирацетама в таблетках с пролонгированным высвобождением у пациентов с нарушением функции почек. Распределение леветирацетама с немедленным высвобождением исследовалось у взрослых пациентов с разной степенью нарушения функции почек. Общий клиренс леветирацетама снижается на 40 % у пациентов с нарушением функции почек легкой степени (КК 50–80 мл/мин), на 50 % у пациентов с нарушением функции почек умеренной степени (КК 30–50 мл/мин) и на 60 % у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (КК < 30 мл/мин). Клиренс леветирацетама коррелирует с клиренсом креатинина. У пациентов с

анурией (конечная стадия заболевания почек) общий клиренс снизился на 70 % по сравнению с нормальными пациентами ($КК > 80$ мл/мин). Во время стандартной 4-часовой процедуры гемодиализа из организма выводится примерно 50 % запаса леветирацетама в организме.

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с печеночной недостаточностью легкой (класс А по классификации Чайлд-Пью) или умеренной (класс В по классификации Чайлд-Пью) степени фармакокинетика леветирацетама не изменилась. У пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (класс С по классификации Чайлд-Пью) общий клиренс составлял 50 % от общего клиренса у здоровых участников. Пациентам с печеночной недостаточностью коррекция дозы не требуется.

Пол

При приеме однократной дозы Стах леветирацетама с длительным высвобождением была на 21–30 % выше и AUC была на 8–18 % выше у женщин ($n = 12$) по сравнению с мужчинами ($n = 12$). Однако, клиренсы, скорректированные по массе тела, были сопоставимыми. Аналогичные результаты наблюдались и в исследовании многократного приема доз.

Раса

Сравнение результатов в рамках перекрестного исследования, в том числе между европеоидной ($n = 12$) и монголоидной ($n = 12$) расами показало, что фармакокинетика леветирацетама с немедленным высвобождением была сопоставимой между двумя расами. Поскольку леветирацетам выводится преимущественно с мочой и отсутствуют какие-либо важные расовые отличия в клиренсе креатинина, фармакокинетические различия по расам не ожидаются.

Применение при беременности

Уровень леветирацетама в крови может снижаться во время беременности.

Дети

Открытое многоцентровое исследование с двумя параллельными группами было проведено для оценки фармакокинетики леветирацетама пролонгированного высвобождения у детей (13–16 лет) и взрослых (18–55 лет) с эпилепсией. В рамках исследования 12 детей и 13 взрослых получали леветирацетам пролонгированного высвобождения (1000 – 3000 мг) один раз в сутки не менее 4 дней и не более 7 дней. Параметры нормализованной по дозе равновесной экспозиции, $C_{\max}$ и AUC, были сопоставимы у детей и взрослых.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Вспомогательные вещества (первый слой)

Повидон К-90

Гипромеллоза 2208

Бутилметакрилата, диметиламиноэтилметакрилата и метилметакрилата сополимер

Кремния диоксид коллоидный

Магния стеарат

Тальк

Вспомогательные вещества (второй вскрываемый слой)

Целлюлоза микрокристаллическая силикатизированная

Кросповидон

Кремния диоксид коллоидный

Натрия лаурилсульфат

Лак алюминиевый синий № 1

Магния стеарат

Тальк

Вспомогательные вещества (функциональная оболочка)

Этилцеллюлоза

Дибутилсебакат

Триэтилцитрат

Полисорбат 20

Тальк

Глянцевая защитная оболочка

Опадрай II 85F19250 Clear:

Поливиниловый спирт, частично гидролизированный

Тальк

Макрогол/ПЭГ

Полисорбат 80

Надпись на таблетке

Чернила Opacode Black S-1-17823:

Шеллак в виде 45 % раствора в этаноле

Оксид железа черный

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

Левипил Сан, 1000 мг, таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые оболочкой

По 6 таблеток в блистер из фольги алюминиевой и комбинированного материала (Al/PVC).

5 блистеров вместе с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную.

Левипил Сан, 1500 мг, таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые оболочкой

По 10 таблеток в блистер из фольги алюминиевой и комбинированного материала (Al/PVC).

3 блистера вместе с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную.

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

Сан Фармасьютикал Индастриз Лтд.

Сан Хауз, Плот № 201 Б/1, Вестерн Экспресс Хайвэй, Гореган (Ист), Мумбаи - 400063, Махараштра

Тел.: (91-265) 661 5500

E-mail: secretarial@sunpharma.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

Представительство компании Сан Фармасьютикал Индастриз Лтд.

107023, г. Москва, ул. Электрозаводская, д. 27, стр. 8.

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Левипил Сан доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <https://eec.eaeunion.org/>.