

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ЛЕВЕТИРАЦЕТАМ

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Леветирацетам

Международное непатентованное наименование: леветирацетам

Лекарственная форма: раствор для приема внутрь

Состав:**1 мл содержит:**

Действующее вещество: леветирацетам – 100,00 мг

Вспомогательные вещества: мальтитол жидкий – 300,00 мг, глицерол (85 %) – 235,50 мг, ацесульфам калия – 4,50 мг, метилпарагидроксибензоат – 2,70 мг, аммония глицирризинат – 1,50 мг, натрия цитрат дигидрат – 1,05 мг, пропилпарагидроксибензоат – 0,30 мг, ароматизатор виноградный – 0,30 мг, лимонной кислоты моногидрат – 0,06 мг, вода очищенная – до 1 мл.

Описание: прозрачный, бесцветный или с желтоватым оттенком, раствор с характерным запахом.

Фармакотерапевтическая группа: противозепилептическое средство

Код АТХ: N03AX14

Фармакологические свойства**Фармакодинамика**

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

Механизм действия

Механизм действия леветирацетама до конца не изучен, но очевидно, что он отличается от механизма действия известных противозепилептических препаратов. Эксперименты *in*

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 Ca^{2+} , частично тормозя ток Ca^{2+} через каналы N-типа и, снижая высвобождение ионов 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 2А синаптических везикул, который предположительно участвует в слиянии везикул и экзоцитозе нейротрансмиттеров. Леветирацетам и связанные аналоги различаются средством связывания с белком 2А синаптических везикул, которое коррелирует со степенью противоэпилептической защиты в аудиогенной модели эпилепсии у мышей. Этот факт позволяет предположить, что взаимодействие между леветирацетамом и белком 2А синаптических везикул очевидно вносит вклад в противосудорожный механизм действия препарата.

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. Основным метаболитом 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 парциальных припадков с вторичной генерализацией или без таковой у взрослых, подростков и детей с 1 месяца с эпилепсией

У взрослых эффективность леветирацетама была показана в 3-х 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 постоянном приеме леветирацетама в дозах 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.

Педиатрическая популяция

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 младше 6 месяцев.

Монотерапия парциальных припадков с вторичной генерализацией или без таковой у пациентов с 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 у 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 противозепилептические препараты могли быть отменены для ограниченного числа пациентов, которые ответили на дополнительную терапию леветирацетамом (36 взрослых пациентов из 69).

Дополнительная терапия миоклонических судорог у взрослых и подростков с 12 лет 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 1 года, по крайней мере.

Дополнительная терапия первично-генерализованных судорожных (тонико-клонических) припадков у взрослых и подростков с 12 лет с идиопатической генерализованной эпилепсией

Эффективность леветирацетама 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-клинических припадков в течение 1 года, по крайней мере.

Фармакокинетика

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).

Всасывание

После приема внутрь леветирацетам хорошо абсорбируется из желудочно-кишечного 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 леветирацетама составляет примерно 0,5-0,7 л/кг.

Метаболизм

Леветирацетам неактивно метаболизируется в человеческом организме. Главный путь метаболизма (24% дозы) происходит путем ферментативного гидролиза ацетамидной группы. Образование первичного фармакологически неактивного метаболита (ucb L057) происходит без участия цитохрома P450 печени. Гидролиз ацетамидной группы был

минимальным для большого количества тканей, включая клетки крови. Определено также два второстепенных метаболита. Первый получен путем гидроксирования пирролидинового цикла (1,6% дозы), второй – путем открытия пирролидинового цикла (0,9% дозы). Другие найденные компоненты составляют 0,6% 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 эпоксид-гидроксилазы. Леветирацетам не влиял также на глюкуронирование вальпроевой кислоты *in vitro*.

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

Выведение

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 составляет 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 ± 1 ч и не зависит от способа введения и режима дозирования или повторного введения.

У пациентов пожилого возраста

Период полувыведения увеличивает на 40% и составляет 10-11 ч, что связано с нарушением функции почек у этой категории людей.

У пациентов с нарушением функции почек

Клиренс леветирацетама и его первичного метаболита коррелирует с клиренсом креатинина. 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 3,1 часа во время диализа. В течение 4-часового сеанса диализа удаляется до 51% леветирацетама.

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

Дети в возрасте 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 в возрасте 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.

Показания к применению

В качестве монотерапии при лечении:

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

В составе дополнительной терапии при лечении:

- парциальных припадков с вторичной генерализацией или без таковой у взрослых и детей с 1 месяца с эпилепсией;
- миоклонических судорог у взрослых и подростков с 12 лет с ювенильной миоклонической эпилепсией;
- первично-генерализованных судорожных тонико-клонических припадков у взрослых и подростков с 12 лет с идиопатической генерализованной эпилепсией.

Противопоказания

- повышенная чувствительность к леветирацетаму или другим производным пирролидона, а также к любым компонентам препарата;
- дефицит сахаразы/изомальтозы, непереносимость фруктозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция;
- детский возраст до 1 месяца (безопасность и эффективность не установлены).

С осторожностью:

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

Применение при беременности и в период грудного вскармливания*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 противосудорожных препаратов, следует избегать внезапного прекращения приема леветирацетама, поскольку это может привести к судорожным приступам, которые могут иметь серьезные последствия для женщины и не рожденного ребенка. По мере возможности, предпочтение следует отдавать монотерапии, потому что терапия несколькими противосудорожными 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 леветирацетама в плазме. 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 леветирацетатом беременных следует проводить под особым контролем.

Период грудного вскармливания

Леветирацетам выделяется с грудным молоком, поэтому грудное вскармливание при лечении препаратом не рекомендуется.

Однако, если лечение леветирацетатом необходимо в период кормления, 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.

Способ применения и дозы

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.

Монотерапия

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

В составе дополнительной терапии

Взрослым 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). В зависимости от клинической реакции и переносимости препарата суточная доза может быть увеличена до максимальной – 3000 мг (по 1500 мг 2 раза в сутки). Изменение дозы на 500 мг 2 раза в сутки может осуществляться каждые 2-4 недели.

Детям 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 до 30 мг/кг 2 раза в сутки. Изменение дозы на 20 мг/кг массы тела (по 10 мг/кг массы тела 2 раза в сутки) может осуществляться каждые 2 недели. Следует применять минимальную эффективную дозу.

Рекомендуемые дозировки детям (от 6 месяцев) и подросткам:

Масса тела	Начальная доза 10 мг/кг, 2 раза в сутки	Максимальная доза 30 мг/кг, 2 раза в сутки
6 кг ⁽¹⁾	60 мг (0,6 мл) 2 раза в сутки	180 мг (1,8 мл) 2 раза в сутки
10 кг ⁽¹⁾	100 мг (1,0 мл) 2 раза в сутки	300 мг (3,0 мл) 2 раза в сутки
15 кг ⁽¹⁾	150 мг (1,5 мл) 2 раза в сутки	450 мг (4,5 мл) 2 раза в сутки
20 кг ⁽¹⁾	200 мг (2,0 мл) 2 раза в сутки	600 мг (6,0 мл) 2 раза в сутки
25 кг	250 мг 2 раза в сутки	750 мг 2 раза в сутки
От 50 кг ⁽²⁾	500 мг 2 раза в сутки	1500 мг 2 раза в сутки

⁽¹⁾ Детям с массой тела 25 кг или менее предпочтительно начинать лечение с приема раствора леветиретама 100 мг/мл внутрь.

⁽²⁾ Дозировка для детей и подростков с массой тела более 50 кг такая же, как и у взрослых.

Дети 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 до 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.

Рекомендации по дозировке для детей в возрасте до 6 месяцев:

Масса тела	Начальная доза 7 мг/кг, 2 раза в сутки	Максимальная доза 21 мг/кг, 2 раза в сутки
4 кг	28 мг (0,30 мл) 2 раза в сутки	84 мг (0,85 мл) 2 раза в сутки
5 кг	35 мг (0,35 мл) 2 раза в сутки	105 мг (1,05 мл) 2 раза в сутки
7 кг	49 мг (0,50 мл) 2 раза в сутки	147 мг (1,50 мл) 2 раза в сутки

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

Имеются шприцы номинальной вместимостью:

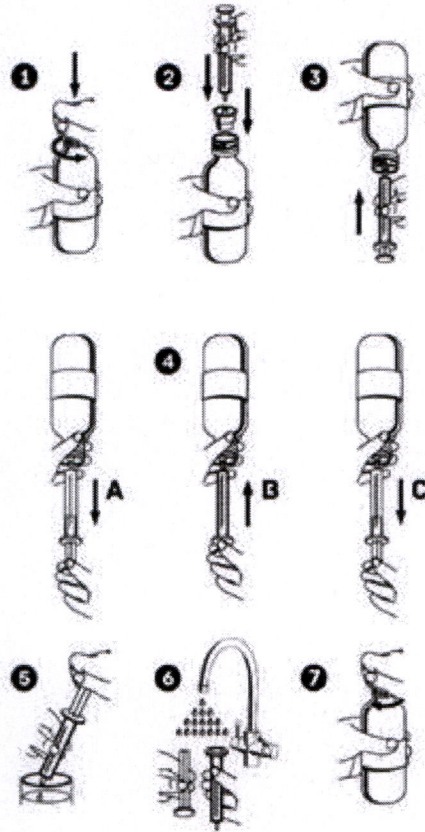
- 10 мл (соответствует 1000 мг леветиретама) с ценой деления 0,25 мл (соответствует 25 мг) для детей в возрасте 4-х лет и старше, подростков и взрослых;
- 3 мл (соответствует 300 мг леветиретама) с ценой деления 0,1 мл (соответствует 10 мг) для детей в возрасте от 6 месяцев до 4 лет;
- 1 мл (соответствует 100 мг леветиретама) с 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 мерного шприца

- Откройте флакон: для этого нажмите на колпачок и поверните его против часовой стрелки (рисунок 1);
- Вставьте адаптер шприца в горлышко флакона, убедитесь в хорошей фиксации, затем возьмите шприц и поместите его в адаптер (рисунок 2);
- Переверните флакон вверх дном (рисунок 3);
- Наполните шприц небольшим количеством раствора, потянув поршень вниз (рисунок 4А), затем нажмите на поршень вверх, для удаления пузырьков воздуха (рисунок 4В);
- Заполните шприц раствором, потянув поршень до деления, соответствующего количеству миллилитров (мл) раствора назначенной врачом дозы (рисунок 4С);
- Переверните флакон горлышком вверх и вытащите шприц из адаптера;
- Содержимое шприца введите в стакан с водой или детскую бутылочку, надавив на поршень до упора (рисунок 5);
- Выпейте полностью все содержимое стакана (или детской бутылочки);
- Промойте шприц водой (рисунок 6);
- Закройте флакон пластиковой крышкой (рисунок 7).



Пациенты с почечной недостаточностью

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:

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

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

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

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

Почечная недостаточность	Клиренс креатинина (мл/мин/1,73 м ²)	Режим дозирования
Норма	≥80	500-1500 мг 2 раза в сутки

Легкая	50-79	500-1000 мг 2 раза в сутки
Средней степени	30-49	250-750 мг 2 раза в сутки
Тяжелая	< 30	250-500 мг 2 раза в сутки
Терминальная стадия почечной недостаточности - пациенты, находящиеся на диализе ⁽¹⁾	—	500-1000 мг 1 раз в сутки ⁽²⁾

⁽¹⁾ В первый день лечения рекомендуется прием насыщающей дозы 750 мг.

⁽²⁾ После диализа рекомендуется прием дополнительной дозы 250-500 мг.

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

КК (мл/мин/1,73 м²) может быть оценен на основании определения сывороточного креатинина (мг/дл) для подростков, детей и новорожденных, используя следующую формулу (формула Шварца):

$$\text{КК(мл/мин/1,73м}^2\text{)} = \frac{\text{Рост (см) x ks}}{\text{концентрация креатинина в сыворотке (мг/дл)}}$$

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

Дозирование для новорожденных, детей и подростков с нарушением функции почек, масса тела которых меньше 50 кг:

Почечная недостаточность	КК (мл/мин/1,73м ²)	Режим дозирования	
		от 1 до 6 месяцев	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
Средней степени	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 почечной недостаточности – пациенты, находящиеся на	—	7-14 мг/кг (0,07-0,14 мл/кг) 1 раз в сутки ⁽¹⁾⁽³⁾	10-20 мг/кг (0,10 -0,20 мл/кг) 1 раз в сутки ⁽²⁾⁽⁴⁾

диализе			
---------	--	--	--

- (1) 10,5 мг/кг (0,105 мл/кг) рекомендованная нагрузочная доза в первые сутки лечения
 (2) 15 мг/кг (0,15 мл/кг) рекомендованная нагрузочная доза в первые сутки лечения
 (3) рекомендованная поддерживающая доза после диализа 3,5-7 мг/кг (0,035-0,07 мл/кг)
 (4) рекомендованная поддерживающая доза после диализа 5-10 мг/кг (0,05-0,10 мл/кг)

Пациентам с нарушением функции печени легкой и средней степени 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 м² рекомендуется снижение суточной дозы на 50 %.

Если требуется прекратить прием препарата, то отмену лечения рекомендуется осуществлять постепенно, уменьшая разовую дозу на 500 мг 2 раза в сутки каждые 2-4 недели (у взрослых и подростков весом больше чем 50 кг). У детей снижение дозы не должно превышать 10 мг/кг массы тела 2 раза в сутки каждые 2 недели, у детей менее 6 месяцев уменьшение дозы не должно превышать 7 мг/кг массы тела 2 раза в сутки каждые 2 недели.

Побочное действие

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.

Нежелательные реакции перечислены ниже по системам и органам и частоте возникновения: *очень часто* ($\geq 1/10$), *часто* ($\geq 1/100$ и $< 1/10$), *нечасто* ($\geq 1/1000$ и $< 1/100$), *редко* ($\geq 1/10\ 000$ и $< 1/1000$) и *очень редко* ($< 1/10\ 000$).

Инфекционные и паразитарные заболевания: очень часто – назофарингит; *редко* – инфекции.

Нарушения со стороны системы крови и лимфатической системы: нечасто – тромбоцитопения, лейкопения; *редко* – панцитопения, нейтропения, агранулоцитоз.

Нарушения со стороны иммунной системы: редко – лекарственная реакция с эозинофилией и системными проявлениями (DRESS-синдром), гиперчувствительность (включая ангионевротический отек и анафилаксию).

Нарушения со стороны обмена веществ и питания: часто – анорексия; *нечасто* – снижение массы тела, увеличение массы тела; *редко* – гипонатриемия.

Нарушения психики: часто – депрессия, враждебность или агрессивность, тревога, бессонница, нервозность или 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.

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.

Нарушения со стороны органа зрения: нечасто – диплопия, нечеткость зрения.

Нарушения со стороны органов слуха и лабиринтные нарушения: часто – вертиго.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: часто – кашель.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: часто – боль в животе, диарея, диспепсия, тошнота, рвота; *редко* – панкреатит.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: нечасто – изменения функциональных проб печени; *редко* – печеночная недостаточность, гепатит.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: редко – острая почечная недостаточность.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: часто – сыпь; *нечасто* – экзема, зуд, алопеция; *редко* – токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, многоформная эритема.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: нечасто – мышечная слабость, миалгия; *редко* – рабдомиолиз и увеличение уровня креатинфосфокиназы в крови.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: часто – астения, усталость.

Травмы, интоксикации и осложнения манипуляций: нечасто – случайные повреждения.

Описание отдельных нежелательных реакций

Риск анорексии возрастает при одновременном применении топирамата и леветирацетама. В ряде случаев наблюдалось восстановление волосяного покрова после отмены леветирацетама. В некоторых случаях панцитопении регистрировалось угнетение костного мозга. Распространенность рабдомиолиза и увеличение 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 леветирацетамом 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.

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%.

Взаимодействия с другими лекарственными средствами

Противоэпилептические препараты

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

Снижение почечной секреции первичного метаболита наблюдалось при приеме пробенецида в дозе 500 мг 4 раза в день. Эффект леветирацетама при одновременном приеме с пробенецидом не изучался, также он неизвестен при приеме с такими препаратами как нестероидные противовоспалительные средства, сульфаниламиды и метотрексат.

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.

Противозачаточные препараты и другие фармакокинетические взаимодействия
Леветирацетам в суточной дозе 1000 мг не изменяет фармакокинетику пероральных противозачаточных средств (этинилэстрадиола и левоноргестрела).

Леветирацетам в суточной дозе 2000 мг не изменяет фармакокинетику дигоксина и варфарина.

Дигоксин, пероральные противозачаточные средства 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.

Прием пищи и алкоголь

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

Данных по взаимодействию леветирацетама с алкоголем нет.

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, развивающимся начиная от нескольких дней до нескольких месяцев.

Суицид

При лечении противосудорожными средствами, в частности леветирацетамом, поступали сообщения о завершённых 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 вызвать психотические симптомы и поведенческие нарушения, включая раздражительность и агрессивность. Пациенты, получающие леветирацетам, должны регулярно наблюдаться на предмет выявления развития определенных психиатрических признаков, указывающих на важные изменения настроения и/или личности. Если такое поведение замечено, следует рассмотреть потенциальную адаптацию к лечению или его постепенное прекращение. Если рассматривается прекращение терапии леветирацетамом, пожалуйста, обратитесь к разделу «Способ применения и дозы».

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.

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

Препарат содержит 0,83 ммоль (или 19 мг) натрия на одну ампулу. Это следует учитывать пациентам, находящимся на диете с ограничением натрия.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, 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».

Форма выпуска

Раствор для приема внутрь 100 мг/мл.

По 100, 125, 150, 300 мл во флаконы темного стекла или во флаконы из полиэтилентерефталата или из полиэтилена высокой плотности, укупоренные полиэтиленовой или полипропиленовой крышечкой навинчиваемой, или с контролем первого вскрытия, или с защитой от вскрытия детьми.

На флаконы наклеивают этикетку из бумаги или самоклеящуюся этикетку.

Каждый флакон вместе с инструкцией по медицинскому применению, мерным шприцем и адаптером помещают в пачку из картона.

По 10, 20, 50 флаконов с соответствующим количеством инструкций по медицинскому применению помещают в коробку картонную или ящик из гофрированного картона (для стационаров).

Условия хранения

При температуре не выше 30 °С в защищенном от света месте.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года. Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения:

АО «Кировская фармацевтическая фабрика»
Россия, 610000, г. Киров, ул. Московская, д. 27 а

Производитель:

АО «Кировская фармацевтическая фабрика»
Россия, 610000, г. Киров, ул. Московская, д. 27 а

Организация, принимающая претензии от потребителей:

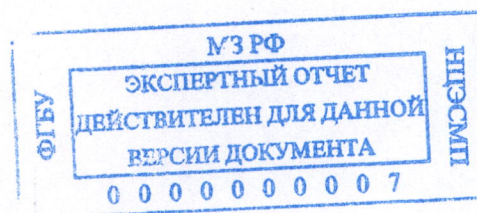
АО «Кировская фармацевтическая фабрика»
Россия, 610000, г. Киров, ул. Московская, д. 27 а
Тел./факс (8332) 65-46-64, 65-35-10
E-mail: kachestvo-s@k-ff.ru
www.k-ff.ru

Генеральный директор

АО «Кировская фармацевтическая фабрика»



С.Н. Федотовский



140324