

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО  
ПРЕПАРАТА

**Леветирацетам Канон**

**Регистрационный номер:**

**Торговое наименование:** Леветирацетам Канон

**Международное непатентованное наименование:** Леветирацетам

**Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой

**Состав:**

Дозировка 250 мг

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

*действующее вещество:* леветирацетам 250,0 мг;

*вспомогательные вещества:* кальция стеарат 3 мг, кремния диоксид коллоидный 3 мг, кроскармеллоза натрия 10 мг, маннитол 20,2 мг, повидон К-30 6,3 мг, целлюлоза микрокристаллическая (тип 101) 17,5 мг;

*состав пленочной оболочки:* Опадрай II 85F205008 синий 10,0 мг, в том числе: поливиниловый спирт 4,00 мг, макрогол (полиэтиленгликоль) 2,02 мг, тальк 1,48 мг, титана диоксид 2,05 мг, краситель индигокармин 0,43 мг, краситель красный очаровательный 0,02 мг.

Дозировка 500 мг

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

*действующее вещество:* леветирацетам 500,0 мг;

*вспомогательные вещества:* кальция стеарат 6,0 мг, кремния диоксид коллоидный 6,0 мг, кроскармеллоза натрия 20,0 мг, маннитол 40,4 мг, повидон К-30 12,6 мг, целлюлоза микрокристаллическая (тип 101) 35,0 мг;

*состав пленочной оболочки:* Опадрай II 85F205008 синий 20,0 мг, в том числе: поливиниловый спирт 8,00 мг, макрогол (полиэтиленгликоль) 4,04 мг, тальк 2,96 мг, титана диоксид 4,10 мг, краситель индигокармин 0,86 мг, краситель красный очаровательный 0,04 мг.

Дозировка 1000 мг

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

*действующее вещество:* леветирацетам 1000,0 мг;

*вспомогательные вещества:* кальция стеарат 12,0 мг, кремния диоксид коллоидный 12,0 мг, кроскармеллоза натрия 40,0 мг, маннитол 80,8 мг, повидон К-30 25,2 мг, целлюлоза микрокристаллическая (тип 101) 70,0 мг;

состав пленочной оболочки: Опадрай II 85F205008 синий 40,0 мг, в том числе: поливиниловый спирт 16,00 мг, макрогол (полиэтиленгликоль) 8,08 мг, тальк 5,92 мг, титана диоксид 8,20 мг, краситель индигокармин 1,72 мг, краситель красный очаровательный 0,08 мг.

### **Описание**

Дозировка 250 мг: круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой синего цвета, с риской. На поперечном разрезе почти белого цвета.

Дозировки 500 мг и 1000 мг: овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой синего цвета, с риской. На поперечном разрезе почти белого цвета.

**Фармакотерапевтическая группа:** противоэпилептическое средство.

**Код АТХ:** N03AX14.

### **Фармакологические свойства**

#### ***Фармакодинамика***

Леветирацетам – действующее вещество препарата Леветирацетам Канон является производным пирролидона (S-энантиомер  $\alpha$ -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  $\beta$ -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

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

*Дополнительная терапия при лечении парциальных припадков с вторичной генерализацией или без таковой 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, 2000 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 - 1 года.

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

*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-клонических припадков в течение, по крайней мере, одного года.

### ***Фармакокинетика***

#### **Всасывание**

Леветирацетам обладает высокой растворимостью и проницаемостью. Его фармакокинетический профиль является линейным и характеризуется низкой внутрииндивидуальной и межиндивидуальной изменчивостью. Клиренс леветирацетама остается постоянным после многократного введения препарата. Никаких различий, связанных с полом, расой или циркадным ритмом, выявлено не было. Леветирацетам имеет сопоставимый фармакокинетический профиль у здоровых добровольцев и пациентов с эпилепсией.

За счет полного и линейного всасывания уровни леветирацетама в плазме крови можно предсказать по принимаемой внутрь дозе, выраженной в мг/кг массы тела. Поэтому необходимость контроля уровней леветирацетама в плазме крови отсутствует.

Для взрослых и детей определена значимая корреляция между концентрацией леветирацетама в слюне и плазме крови (соотношение концентрации в слюне и плазме крови варьировало в диапазоне от 1 до 1,7 при применении таблеток для приема внутрь спустя 4 часа после приема раствора для приема внутрь).

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. Равновесное состояние достигается через 2 суток при двукратном приеме препарата.

#### **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.

#### **Метаболизм**

Леветирацетам неактивно метаболизируется в человеческом организме. Основным метаболическим путем (24 % от дозы) является ферментный гидролиз ацетамидной группы. Образование первичного метаболита *usb* L057 происходит без участия изоферментов цитохрома P450 печени. Метаболит *usb* L057 является фармакологически неактивным.

Кроме того, было определено два второстепенных метаболита. Первый образуется при гидроксилировании пирролидинового кольца (1,6% дозы), а второй – при раскрытии пирролидинового кольца (0,9 % дозы). На долю других неидентифицированных компонентов приходится только 0,6 % дозы.

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

В условиях *in vitro* леветирацетам и его основной метаболит не подавляют основных изоформ цитохрома P450 печени человека (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 и 1A2), активности глюкуронилтрансфераз (UGT1A1 и UGT1A6) и эпоксидной гидроксилазы.

Кроме того, леветирацетам не влияет на глюкуронизацию вальпроевой кислоты *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 взаимодействий 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, и наоборот, является маловероятной.

### Выведение

Период полувыведения ( $T_{1/2}$ ) из плазмы крови взрослого человека составляет  $7 \pm 1$  ч и не зависит от дозы, способа введения или частоты введения. Средняя величина общего клиренса составляет 0,96 мл/мин/кг. Основной путь выведения почками в среднем 95 % от дозы (около 93% от дозы выводится в течение 48 часов). Выведение с фекалиями составляет 0,3% от дозы.

Общий уровень выведения леветирацетама и его основного метаболита с мочой в первые 48 часов составляет 66% и 24 % от дозы соответственно. Почечный клиренс леветирацетама и *usb* L057 составляет 0,6 и 4,2 мл/мин/кг, соответственно, свидетельствуя о том, что леветирацетам выводится путем клубочковой фильтрации с последующей канальцевой реабсорбцией, а также что первичный метаболит препарата также выводится путем активной канальцевой секреции в дополнении к клубочковой фильтрации. Выведение леветирацетама коррелируется с клиренсом креатинина.

У пациентов пожилого возраста  $T_{1/2}$  увеличивается 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. 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 (4-12 лет)

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

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

#### **Показания к применению**

##### В качестве монотерапии при лечении

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

##### В составе комплексной терапии при лечении

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

## **Противопоказания**

- повышенная чувствительность к леветирацетаму или другим производным пирролидона, а также к любым компонентам препарата.

## **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 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.

#### Период грудного вскармливания

Леветирацетам выделяется с грудным молоком, поэтому грудное вскармливание при лечении препаратом не рекомендуется. Однако, если лечение леветирацетамом необходимо в период грудного вскармливания, соотношение риск/польза лечения должно быть тщательно взвешено относительно важности кормления.

#### Фертильность

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

#### **Способ применения и дозы**

Внутрь, независимо от приема пищи.

Суточную дозу препарата делят на два приема в одинаковой дозе.

Таблетки принимают, запивая достаточным количеством жидкости. После приема внутрь во рту может ощущаться горький привкус леветирацетама.

#### Парциальные приступы

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

Все показания к применению

*Взрослым (18 лет и старше) 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 – 1500 мг 2 раза в сутки. Изменение дозы на 250 мг или 500 мг 2 раза в сутки может осуществляться каждые 2-4 недели.

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

лекарственной форме и дозировке в зависимости от возраста, массы тела пациента и необходимой терапевтической дозы.

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

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

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

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

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

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

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:

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

Корректировка дозы для взрослых

<b>Почечная недостаточность</b>	<b>КК (мл/мин)</b>	<b>Режим дозирования</b>
Норма	≥ 80	от 500 до 1500 мг 2 раза в сутки
Легкая	50-79	от 500 до 1000 мг 2 раза в сутки
Умеренная	30-49	от 250 до 750 мг 2 раза в сутки
Тяжелая	<30	от 250 до 500 мг 2 раза в сутки
Терминальная стадия (пациенты, находящиеся на диализе*)	—	от 500 до 1000 мг 1 раз в сутки**

\* В первый день лечения рекомендуется прием насыщающей дозы 750 мг.

\*\* После диализа рекомендуется прием дополнительной дозы 250-500 мг.

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

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

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

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

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

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

(1) 15 мг/кг рекомендованная нагрузочная доза в первый день лечения

(2) рекомендованная поддерживающая доза после диализа 5-10 мг/кг

*Пациентам с нарушением функции печени легкой и средней степеней тяжести коррекции режима дозирования не требуется. У пациентов с декомпенсированным нарушением функции печени и почечной недостаточностью степень снижения клиренса креатинина может не в полной мере отражать степень тяжести почечной недостаточности. В таких случаях при клиренсе креатинина <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> рекомендуется сокращение суточной дозы на 50 %.*

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

Если требуется прекратить прием препарата, то отмену лечения рекомендуется осуществлять постепенно, уменьшая разовую дозу на 500 мг каждые 2-4 недели (у

взрослых и подростков весом больше чем 50 кг). У детей снижение дозы не должно превышать 10 мг/кг массы тела 2 раза сутки каждые 2 недели.

Сопутствующие противоэпилептические препараты (в период перевода пациентов на терапию леветирацетамом) желательно отменять постепенно. Имеющиеся сведения о применении препарата у детей не свидетельствуют о каком-либо его отрицательном влиянии на развитие и половое созревание. Однако отдаленные последствия влияния терапии леветирацетамом на способность детей к обучению, их интеллектуальное развитие, рост, функции эндокринных желез, половое развитие и фертильность остаются неизвестными.

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

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

#### *Применение у детей*

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

Препарат в таблетках не предназначен для применения у младенцев и детей до 6 лет. Для применения у детей предпочтителен препарат Леветирацетам Канон в форме раствора для приема внутрь. Кроме того, имеющиеся в продаже дозировки таблеток не подходят для начального лечения детей с массой тела менее 25 кг, для пациентов, неспособных проглотить таблетку, а также для применения препарата в дозах менее 250 мг. Во всех перечисленных случаях рекомендован прием препарата Леветирацетам Канон в форме раствора для приема внутрь.

#### *Применение в режиме монотерапии*

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

*Применение в составе дополнительной терапии у младенцев в возрасте от 6 до 23 месяцев, детей (от 2 до 11 лет) и подростков (от 12 до 17 лет) с массой тела менее 50 кг*

Для применения у младенцев и детей до 6 лет предпочтителен препарат Леветирацетам Канон в форме раствора для приема внутрь.

Для применения у детей от 6 лет при необходимости приема доз менее 250 мг, доз, не кратных 250 мг, в тех случаях, когда рекомендуемую дозу невозможно принять

несколькими таблетками, а также в случае неспособности пациента проглотить таблетку следует применять препарат Леветирацетам Канон в форме раствора для приема внутрь. При всех показаниях следует использовать минимальную эффективную дозу. Для ребенка или подростка с массой тела 25 кг начальная доза составляет 250 мг два раза в сутки, а максимальная доза – 750 мг два раза в сутки.

Для детей с массой тела от 50 кг следует использовать ту же дозу, что и для взрослых, при всех показаниях.

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

*Применение в составе дополнительной терапии у младенцев в возрасте от 1 до 6 месяцев*

Раствор для приема внутрь является рекомендованной лекарственной формой для применения у младенцев.

### **Побочное действие**

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

Нежелательные реакции перечислены ниже по системам и органам и частоте возникновения: очень часто ( $\geq 1/10$ ); часто ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); нечасто ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); редко ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ) и очень редко ( $< 1/10000$ ).

#### Инфекционные и паразитарные заболевания

*Очень часто:* назофарингит

*Редко:* инфекции

#### Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

*Нечасто:* тромбоцитопения, лейкопения

*Редко:* панцитопения, агранулоцитоз, нейтропения

#### Нарушения со стороны иммунной системы

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

#### Нарушения со стороны обмена веществ и питания

*Часто:* анорексия

*Нечасто:* увеличение массы тела, снижение массы тела

*Редко:* гипонатриемия

Нарушения психики

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

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

*Редко:* суицид, расстройство личности, нарушение мышления, 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 органа слуха и лабиринтные нарушения:

*Часто:* вертиго

Нарушения со стороны сердца

*Редко:* Удлиненный интервал QT на электрокардиограмме

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

*Часто:* кашель

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:

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

*Редко:* панкреатит

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:

*Нечасто:* изменение функциональных проб печени

*Редко:* печеночная недостаточность, гепатит

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:

*Редко:* острая почечная недостаточность

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:

*Часто:* сыпь

*Нечасто:* алопеция, экзема, зуд

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

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани.

*Нечасто:* мышечная слабость, миалгия

*Редко:* рабдомиолиз и увеличение уровня креатинфосфокиназы в крови

Общие расстройства:

*Часто:* астения/усталость

Травмы, интоксикации и осложнения манипуляций:

*Нечасто:* случайные повреждения

Описание отдельных нежелательных реакций

Риск анорексии выше при одновременном применении леветирацетама и топирамата.

В ряде случаев наблюдалось восстановление волосяного покрова после отмены леветирацетама.

В некоторых случаях панцитопении регистрировалось угнетение костного мозга. Распространенность рабдомиолиза и увеличения уровня креатинфосфокиназы в крови существенно выше у пациентов из Японии, по сравнению с представителями других национальностей.

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

Дети

Профиль безопасности у детей в плацебо-контролируемых клинических исследованиях был сопоставим с профилем безопасности леветирацетама у взрослых. У детей и подростков в возрасте от 4 до 16 лет чаще регистрировались следующие нежелательные реакции: рвота (очень часто, 11,2%), возбуждение (часто, 3,4%), переменчивость настроения (часто, 2,1%), эмоциональная лабильность (часто, 1,7%), агрессивность (часто, 8,2%), поведенческие расстройства (часто, 5,6%) и летаргия (часто, 3,9%). У детей в возрасте от 1 месяца до 4 лет чаще регистрировали следующие нежелательные реакции: раздражительность (очень часто, 11,7%) и нарушение координации (часто, 3,3%).

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

В результате анализа поведенческого и эмоционального статуса при помощи прошедшего валидацию инструмента - опросника Аченбаха (Achenbach) - было выявлено агрессивное поведение в группе пациентов, принимающих леветирацетам. Однако пациенты, принимавшие леветирацетам в ходе долгосрочного наблюдения в открытой фазе исследования, не демонстрировали ухудшения поведенческого и эмоционального статуса, в частности, показатели агрессивного поведения не ухудшались по сравнению с исходным уровнем.

### **Передозировка**

*Симптомы:* сонливость, ажитация, агрессивность, тревожность, 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 диализа для леветирацетама составляет 60%, для его первичного метаболита – 74%).

### **Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

#### 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, фенобарбитала, ламотриджина, габапентина и примидона) и эти противоэпилептические препараты не влияют на фармакокинетику леветирацетама.

Как и у взрослых, данные в пользу клинически значимых лекарственных взаимодействий у детей, получающих леветирацетам в дозе до 60 мг/кг/сут, отсутствуют.

Ретроспективный анализ фармакокинетических взаимодействий у детей и подростков с эпилепсией (от 4 до 17 лет) подтвердил, что применение леветирацетама перорально в режиме дополнительной терапии не влияло на равновесную концентрацию в сыворотке карбамазепина и вальпроата, принимаемых одновременно. Тем не менее, согласно имеющимся данным, клиренс леветирацетама у детей, получающих лечение фермент-индуцирующими противоэпилептическими средствами, на 20 % выше. Корректировки дозы не требуется.

#### Пробенецид

Показано, что пробенецид, блокатор канальцевой секреции (по 500 мг 4 раза/сутки), ингибирует почечный клиренс основного метаболита леветирацетама, но не самого леветирацетама. Тем не менее, концентрация данного метаболита остается низкой.

#### 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 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 слегка уменьшает скорость всасывания.

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

### 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, 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.

### 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.

#### Педиатрическая популяция

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

#### **Влияние на способность управлять транспортными средствами и 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**

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

Дозировка 250 мг: по 10 или 15 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 30 таблеток в банку полимерную для лекарственных средств из полиэтилентерефталата или полиэтилена. Крышка из полипропилена полиэтилена.

По 1,3,6 контурных ячейковых упаковок по 10 таблеток или по 2, 4 контурных ячейковых упаковки по 15 таблеток, или по 1 банке полимерной для лекарственных средств вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

Дозировка 500 мг: по 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 30 или 60 таблеток в банку полимерную для лекарственных средств из полиэтилентерефталата. Крышка из полипропилена.

По 1, 3, 6 контурных ячейковых упаковок по 10 таблеток или по 1 банке полимерной для лекарственных средств вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

Дозировка 1000 мг: по 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной. По 30 таблеток в

банку полимерную для лекарственных средств из полиэтилентерефталата. Крышка из полипропилена.

По 1, 3, 6 контурных ячейковых упаковок по 10 таблеток или по 1 банке полимерной для лекарственных средств вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

#### **Условия хранения**

Хранить при температуре не выше 25°C во вторичной упаковке (пачке картонной).

Хранить в недоступном для детей месте.

#### **Срок годности**

3 года.

Не применять по истечении срока годности.

#### **Условия отпуска**

Отпускают по рецепту.

#### **Владелец регистрационного удостоверения/Организация, принимающая претензии потребителей**

ЗАО «Канонфарма продакшн», Россия

141100, Московская обл., г. Щелково, ул. Заречная, д. 105.

Тел.: +7 (495) 797-99-54, факс: +7 (495) 797-96- 63.

Электронный адрес: [safety@canonpharma.ru](mailto:safety@canonpharma.ru)

*Получить дополнительные данные о препарате, направить претензию на его качество, безопасность, сообщить о нежелательных лекарственных реакциях можно по телефону. 8 (800) 700-59-99 (бесплатная линия 24 часа) или на сайте [www.canonpharma.ru](http://www.canonpharma.ru) в разделе «Политика в области качества» - «Безопасность препаратов».*

#### **Производитель**

ЗАО «Канонфарма продакшн», Россия.

*Производство готовой лекарственной формы:*

Московская обл., г.о. Щёлково, г. Щёлково, ул. Заречная, д. 105;

Московская обл., г.о. Щёлково, г. Щёлково, ул. Заречная, стр. 105Б, к. 12.

*Первичная упаковка:*

Московская обл., г.о. Щёлково, г. Щёлково, ул. Заречная, д. 105;

Московская обл., г.о. Щёлково, г. Щёлково, ул. Заречная, стр. 105Б, к. 12.

*Вторичная (потребительская) упаковка:*

Московская обл., г.о. Щёлково, г. Щёлково, ул. Заречная, д. 105;

Московская обл., г.о. Щёлково, г. Щёлково, ул. Заречная, стр. 105Б, к. 12;

Московская обл., г.о. Щёлково, г. Щёлково, ул. Заречная, стр. 105Б, к. 1.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ  
от 01.11.2023 № 22261  
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

*Выпускающий контроль качества:*

Московская обл., г.о. Щёлково, г. Щёлково, ул. Заречная, стр. 105Б, к. 11.

Тел.: +7 (495) 797-99-54, факс: +7 (495) 797-96-63.

[www.canonpharma.ru](http://www.canonpharma.ru)