

Состав

действующее вещество: леветирацетам;

1 таблетка содержит леветирацетама 500 мг;

вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, кополивидон, кросповидон, крахмал кукурузный кукурузный, магния стеарат, покрытие для нанесения оболочки Opadry II White (полиэтиленгликоль, поливиниловый спирт, тальк, титана диоксид (E 171)).

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Основные физико-химические свойства: таблетки круглой формы, с двояковыпуклой поверхностью, покрытые пленочной оболочкой белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа

Противоэпилептические средства. Леветирацетам. Код АТХ N03A X14.

Фармакодинамика

Леветирацетам является производным пирролидона (S-энантиомер альфа-этил-2-оксо-1-пирролидин-ацетамида), по химической структуре отличается от известных противоэпилептических лекарственных средств.

Механизм действия.

Механизм действия леветирацетама недостаточно изучен. На основании проведенных исследований *in vitro* и *in vivo* предполагают, что леветирацетам не изменяет основные характеристики нервной клетки и нормальную нейротрансмиссию. Исследования *in vitro* показали, что леветирацетам влияет на внутринейронные уровни Ca^{2+} путем частичного подавления тока через Ca^{2+} каналы N-типа и снижение высвобождения Ca^{2+} с интранейрональных депо. Он также частично нивелирует угнетение ГАМК и глицин-регулируемого тока, обусловленное действием цинка и β -карболины. Кроме того, в ходе исследований *in vitro* леветирацетам связывался со специфическими участками в тканях мозга грызунов. Местом связывания является белок синаптических везикул 2A, участвующий в слиянии везикул и высвобождении нейротрансмиттеров. Родство (в ранговом порядке) леветирацетама и соответствующих аналогов с белком синаптических везикул 2A коррелировала с мощностью их противосудорожного

действия в моделях аудиогенных эпилепсии у мышей. Эти результаты позволяют предположить, что взаимодействие между леветирацетамом и белком синаптических везикул 2А может частично объяснять механизм противоэпилептического действия препарата.

Фармакодинамические эффекты.

Леветирацетам обеспечивает защиту от судорог в широком спектре моделей парциальных и первинногенерализованныхпадений у животных, не вызывая просудомного эффекта. Основной метаболит неактивен.

У человека активность препарата подтверждена как по парциальных, так и генерализованных эпилептических приступов (эпилептиформные проявления/фотопароксизмальная реакция), что свидетельствует о широком спектре фармакологического профиля леветирацетама.

Фармакокинетика

Леветирацетам характеризуется высокой растворимостью и проницаемостью. Фармакокинетика имеет линейный характер, не зависит от времени и характеризуется низкой меж- и интрасубъектной изменчивостью. После повторного применения препарата клиренс не меняется. Признаков влияния пола, расы или циркадного ритма на фармакокинетику не отмечалось. Профиль фармакокинетики был подобным у здоровых добровольцев и больных эпилепсией.

Благодаря полному и линейному всасыванию уровень препарата в плазме можно предсказать, исходя из пероральной дозы леветирацетама, выраженной в мг/кг массы тела. Поэтому отслеживать плазменные уровни леветирацетама нет необходимости.

У взрослых и детей отмечалась значительная корреляция между концентрацией препарата в слюне и плазме крови (соотношение концентраций в слюне/плазме колебалось от 1 до 1,7 после приема таблеток для перорального применения и через 4 часа после приема орального раствора).

Взрослые и подростки.

Всасывание.

Леветирацетам быстро всасывается после приема внутрь. Абсолютная пероральная биодоступность близка к 100%. Максимальная концентрация в плазме крови (C_{max}) достигается через 1,3 часа после приема препарата. Равновесное состояние достигается через 2 дня применения препарата дважды в сутки. Максимальная концентрация (C_{max}) обычно составляют 31 и 43 мкг/мл после разовой дозы 1000 мг и повторной дозы 1000 мг дважды в сутки

соответственно. Степень всасывания не зависит от дозы и не меняется под действием пищи.

Распределение.

Данных о распределении препарата в тканях человека нет. Ни леветирацетам, ни его основной метаболит значительным образом не связываются с белками плазмы крови (<10%). Объем распределения леветирацетама составляет от 0,5 до 0,7 л/кг, что примерно равно общему объему воды в организме.

Метаболизм.

Метаболизм леветирацетама у человека незначителен. Основным путем метаболизма (24% дозы) является ферментный гидролиз ацетамидной группы. Изоформы цитохрома P450 не участвуют в образовании основного метаболита - *ucb L057*. Гидролиз ацетамидной группы наблюдался в большом количестве тканей, включая клетки крови. Метаболит *ucb L057* фармакологически неактивен.

Также были определены два второстепенных метаболита. Один образующийся в результате гидроксилирования пирролидинового кольца (1,6% от дозы), второй - в результате размыкания пирролидинового кольца (0,9% от дозы).

Другие неопределенные компоненты составляли лишь 0,6% от дозы.

Взаимного преобразования энантиомеров леветирацетаа или его основного метаболита в условиях *in vivo* не наблюдалось.

В ходе исследований *in vitro* леветирацетам и его основной метаболит подавляли активность основных изоформ цитохрома P450 человека (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 и 1A2), глюкуронилтрансферазы (UGT1A1 и UGT1A6) и эпоксидгидроксилазы. Также леветирацетам не угнетает глюкуронизацию вальпроевой кислоты *in vitro*.

В культуре гепатоцитов человека леветирацетам проявлял слабое влияние или совсем не влиял на конъюгации CYP1A1/2, SULT1E1 или UGT1A1. Леветирацетам вызывал слабую индукцию CYP2B6 и CYP3A4. Данные *in vitro* и данные *in vivo* по взаимодействию с оральными контрацептивами, дигоксином и варфарином указывают на то, что в условиях *in vivo* значимой индукции ферментов не ожидается. Поэтому взаимодействие леветирацетама с другими веществами маловероятно.

Вывод.

Период полувыведения препарата из плазмы у взрослых составлял 7 ± 1 час и не зависел от дозы, пути введения или повторного применения. Средний общий клиренс составлял 0,96 мл/мин/кг.

Основное количество препарата, в среднем 95% дозы, выводилась почками (примерно 93% дозы выводилось в течение 48 часов). С калом выводится лишь 0,3% дозы.

Кумулятивное выведение с мочой леветирацетама и его основного метаболита составило 66% и 24% от дозы соответственно в первые 48 часов. Почечный клиренс леветирацетама и *ucb L057* составляет 0,6 и 4,2 мл/мин/кг соответственно, что свидетельствует о выводе леветирацетама путем клубочковой фильтрации с последующей реабсорбцией в канальцах и основной метаболит также выводится путем активной канальцевой секреции в дополнение к клубочковой фильтрации. Вывод леветирацетама коррелирует с клиренсом креатинина.

Пациенты пожилого возраста.

У пациентов пожилого возраста период полувыведения увеличивается примерно на 40% (10-11 часов). Это связано с ухудшением функции почек у данной популяции (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Нарушение функции почек.

Видимый общий клиренс леветирацетама и его основного метаболита коррелирует с клиренсом креатинина. Поэтому пациентам с умеренными и тяжелыми нарушениями функции почек рекомендуется корректировать поддерживающую дозу леветирацетама согласно клиренса креатинина (см. раздел «Способ применения и дозы»).

У пациентов с анурией в терминальной стадии болезни почек период полувыведения составляет приблизительно 25 и 3,1 часа соответственно в период между сеансами диализа и во время его проведения. В течение фракционного 4-часового сеанса диализа выводилось 51% леветирацетама.

Нарушения функции печени.

У пациентов с легким и умеренным нарушением функции печени соответствующих изменений клиренса леветирацетама не наблюдалось. У большинства пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени клиренс леветирацетама снижался на 50% из-за сопутствующее нарушение функции почек (см. Раздел «Способ применения и дозы»).

Педиатрическая популяция.

Дети 4-12 лет.

После приема разовой дозы (20 мг/кг) детям, больным эпилепсией (от 6 до 12 лет), период полувыведения леветирацетама составлял 6 часов. Видимый клиренс, откорректированный с учетом массы тела, был примерно на 30% выше,

чем у взрослых пациентов с эпилепсией. После повторного приема внутрь (20-60 мг/кг/сут) у больных эпилепсией детей (4-12 лет) леветирацетам всасывался быстро. Максимальная концентрация в плазме крови достигается через 0,5-1 ч после приема дозы. Максимальная концентрация и площадь зоны под кривой зависимости концентрации от времени росли линейно и зависели от дозы. Период полувыведения составляет приблизительно 5 часов; видимый общий клиренс - 1,1 мл/мин/кг.

Показания

Монотерапия (препарат первого выбора) при лечении:

- парциальных припадков с вторичной генерализацией или без таковой у взрослых и детей старше 16 лет, у которых впервые диагностирована эпилепсия.

Как дополнительная терапия при лечении:

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

Противопоказания

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

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий

Противоэпилептические препараты.

Предрегистрационные данные, полученные в ходе клинических исследований, проведенных с участием взрослых пациентов, указывают на то, что леветирацетам не оказывает влияния на сывороточные концентрации других противоэпилептических препаратов (фенитоин, карбамазепин, вальпроевая кислота, фенобарбитал, ламотриджин, габапентин и примидон), а они в свою очередь не влияют на фармакокинетику леветирацетама.

Отсутствуют данные о клинически значимом взаимодействии лекарственного средства у пациентов детского возраста, как и у взрослых, получавших до 60 мг/кг/сут леветирацетама.

Ретроспективная оценка фармакокинетического взаимодействия у детей и подростков с эпилепсией (от 4 до 17 лет) подтвердила, что дополнительная терапия с пероральным применением леветирацетама не влияла на равновесные сывороточные концентрации одновременно применяемых карбамазепина и вальпроата. Однако данные свидетельствуют, что клиренс леветирацетама на 20% выше у детей, принимающих ферментиндуцированные противосудорожные средства.

Коррекция дозы не требуется.

Пробенецид.

Пробенецид (500 мг 4 раза в сутки) - препарат, блокирующий секрецию почечных канальцев, подавляет почечный клиренс основного метаболита, но не самого леветирацетама. Однако концентрации этого метаболита остаются низкими.

Метотрексат.

Сообщалось, что одновременное применение леветирацетама и метотрексата снижает клиренс метотрексата, что приводит к увеличению/продлению концентрации метотрексата в крови до потенциально токсичных уровней. Уровни метотрексата и леветирацетама в крови следует тщательно контролировать у пациентов, получающих лечение двумя препаратами одновременно.

Пероральные контрацептивы и фармакокинетические взаимодействия с другими препаратами.

Леветирацетам в суточной дозе 1000 мг не изменяет фармакокинетику пероральных противозачаточных средств (этинилэстрадиола и левоноргестрела) - эндокринные показатели (уровни ЛГ и прогестерона) не менялись.

Леветирацетам в суточной дозе 2000 мг не изменяет фармакокинетику дигоксина и варфарина; значения ПВ оставались неизменными. Дигоксин, пероральные противозачаточные средства и варфарин, в свою очередь, не влияют на фармакокинетику леветирацетама при одновременном применении.

Слабительные средства.

В отдельных случаях сообщали о снижении эффективности леветирацетама при одновременном применении осмотического слабительного средства макрогол с пероральным леветирацетамом. Поэтому не следует принимать макрогол перорально в течение 1 часа до и в течение 1 часа после приема

леветирацетаму.

Еда и алкоголь.

Степень всасывания леветирацетама не зависит от приема пищи, но скорость всасывания несколько снижена в случае приема вместе с пищей. Нет данных о взаимодействии леветирацетама с алкоголем.

Особенности применения

Почечная недостаточность.

Пациенты с почечной недостаточностью могут потребовать коррекции дозы леветирацетамка. Пациентам с тяжелыми нарушениями функции печени рекомендуется провести оценку функции почек перед тем, как определять дозу (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Острое поражение почек.

Применение леветирацетама очень редко сопровождалось острым поражением почек, время до возникновения которого колебалось от нескольких дней до нескольких месяцев.

Общий анализ крови.

Были описаны редкие случаи снижения количества клеток крови (нейтропения, агранулоцитоз, лейкопения, тромбоцитопения и панцитопения) в связи с применением леветирацетама - как правило, в начале лечения. Рекомендуется проводить полный анализ крови пациентам, у которых наблюдается значительная слабость, лихорадка, рецидивирующие инфекции или нарушения свертываемости крови (раздел «Побочные реакции»).

Суицид.

У пациентов, получавших лечение противоэпилептическими препаратами (в т. ч. леветирацетамом), отмечались случаи суицида, попыток суицида, суицидальных мыслей и поведения. Мета-анализ результатов рандомизированных плацебо-контролируемых испытаний противоэпилептических лекарственных средств показал некоторое увеличение риска возникновения суицидальных мыслей и поведения. Механизм возникновения такого риска не изучен. В связи с наличием такого риска состояние пациентов следует контролировать по признакам депрессии, суицидальных мыслей и поведения и при необходимости корректировать лечение. Пациентов (или их опекунов) следует предупредить о необходимости сообщать о любых симптомах депрессии, суицидальных мыслей и поведения своего врача.

Ненормальное и агрессивное поведение.

Леветирацетам может вызвать психотические симптомы и нарушения

поведения, включая раздражительность и агрессивность. Пациентам, получающим лечение леветирацетамом, следует контролировать на предмет развития психических признаков, свидетельствующих о важных изменениях настроения и/или личности. Если такое поведение замечено, следует рассмотреть возможность коррективы лечения или постепенную отмену лечения. Если рассматривают вопрос о прекращении см. раздел «Способ применения и дозы».

Усиление судорг.

Как и при применении любых противосудорожных средств, леветирацетам может приводить к усилению частоты и тяжести судорг. Об этом парадоксальный эффект в основном сообщали в течение первого месяца после начала применения леветирацетама или увеличения дозы, и он был обратимым после отмены препарата или уменьшения дозы. Пациентам необходимо рекомендовать немедленно обратиться к врачу в случае усиления судом.

Удлинение интервала QT на ЭКГ.

Известно, что во время постмаркетингового наблюдения сообщали о редких случаях удлинения интервала QT на ЭКГ. Леветирацетам следует применять с осторожностью пациентам с удлинением интервала QTс, пациентам, которые одновременно получали лекарства, влияющие на интервал QTс, или пациентам с уже имеющимися сердечными заболеваниями или электролитными нарушениями.

Дети.

Препарат в форме таблеток не пригоден для применения младенцам и детям до 6 лет.

Имеющиеся данные в отношении детей не свидетельствуют о существовании влияния на развитие и половое созревание. Однако долгосрочное влияние на способность к обучению, интеллект, развитие, эндокринные функции, половое созревание и репродуктивную функцию у детей остается неизвестным.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами

Леветирацетам незначительно или умеренно влияет на способность управлять автотранспортом или работать с механизмами. Из-за возможной индивидуальной чувствительности некоторые пациенты могут отмечать сонливость, головокружение и другие симптомы, связанные с воздействием на центральную нервную систему, особенно в начале лечения или в процессе увеличения дозы. Поэтому таким пациентам следует соблюдать осторожность при выполнении

работ, требующих повышенной концентрации внимания, например при управлении автомобилем или работе с механизмами. Пациентам рекомендуется воздерживаться от управления транспортными средствами и работы с другими механизмами, пока не будет установлено, что их способность заниматься такой деятельностью не нарушена.

Применение в период беременности или кормления грудью

Женщины репродуктивного возраста.

Специальные рекомендации следует предоставить женщинам репродуктивного возраста. Лечение леветирацетамом следует пересмотреть, если женщина планирует беременность. Как и при применении всех противоэпилептических средств, следует избегать внезапной отмены леветирацетама, поскольку это может привести кпадению судорог, который может иметь серьезные последствия для женщины и нерожденного ребенка. По возможности следует отдавать предпочтение монотерапии, так как лечение несколькими противоэпилептическими средствами может быть связано с более высоким риском врожденных пороков, чем при применении монотерапии, в зависимости от комбинации препаратов.

Беременность.

Известно, что большое количество постмаркетинговых данных, полученных от беременных женщин, принимавших леветирацетам (более 1800 женщин, среди которых 1500 женщин применяли препарат в течение первого триместра), не говорит о повышенном риске значительных врожденных пороков. Существует только ограниченное количество данных о развитии нервной системы детей, подвергшихся воздействию монотерапии препарата Левицитам in utero. Однако существующие эпидемиологические исследования (около 100 детей) не свидетельствуют о повышенном риске расстройств или задержки развития нервной системы. Леветирацетам не следует применять в период беременности, кроме случаев крайней необходимости, а также женщинам репродуктивного возраста, не использующие контрацепцию. Физиологические изменения в период беременности могут изменять концентрацию леветирацетама. В период беременности наблюдалось снижение плазменной концентрации леветирацетама. Такое снижение наиболее выраженное в III триместре (до 60% от начальной концентрации до беременности). Следует обеспечить надлежащий клинический надзор за беременными женщинами, которые получают леветирацетам.

Кормление грудью.

Леветирацетам проникает в грудное молоко, поэтому кормление грудью не рекомендуется. Если же леветирацетам необходимо применять в период

кормления грудью, необходимо взвесить пользу и риск лечения, а также важность кормления грудью.

Влияние на репродуктивную функцию.

Не выявлено влияния на репродуктивную функцию в исследованиях на животных.

Потенциальный риск для человека неизвестен, потому что нет доступных клинических данных.

Способ применения и дозы

Таблетки принимать внутрь, запивая их достаточным количеством жидкости, независимо от приема пищи. Суточную дозу разделить на 2 одинаковых приема.

Монотерапия.

Взрослые и подростки в возрасте от 16 лет.

Монотерапии взрослых и детей старше 16 лет следует начинать с рекомендуемой дозы 500 мг/сут (250 мг 2 раза в сутки) с последующим повышением дозы до 1000 мг/сутки (до 500 мг 2 раза в сутки) через 2 недели. Возможно повышение дозы на 500 мг/сут (на 250 мг 2 раза в сутки) каждые 2 недели, в зависимости от клинического эффекта. Максимальная суточная доза составляет 3000 мг/сутки (1500 мг 2 раза в сутки).

Дети и подростки в возрасте до 16 лет.

Безопасность и эффективность применения препарата Левицитам детям и подросткам до 16 лет в качестве монотерапии не установлены. Данные отсутствуют.

Дополнительная терапия.

Дополнительная терапия взрослым (≥ 18 лет) и подросткам (в возрасте от 12 до 17 лет) с массой тела от 50 кг.

Взрослым и детям старше 12 лет с массой тела более 50 кг лечение следует начинать с дозы 1000 мг/сут (500 мг 2 раза в сутки). Это начальная доза назначается в первый день лечения. В зависимости от клинической картины и переносимости препарата суточную дозу можно увеличить до максимальной 3000 мг/сутки (1500 мг 2 раза в сутки). Изменять дозу на 1000 мг/сут (500 мг 2 раза в сутки) можно каждые 2-4 недели.

Дополнительная терапия детям от 6 лет и подросткам (в возрасте от 12 до 17 лет) с массой тела менее 50 кг.

Врач должен назначить наиболее подходящую лекарственную форму, способ применения и количество приемов препарата в зависимости от массы тела и дозы.

Детям старше 6 лет оральный раствор Левицитам следует применять для дозирования до 250 мг, для доз, не кратен 250 мг, когда рекомендуемую дозировку невозможно получить приемом нескольких таблеток, а также для пациентов, которые не могут проглотить таблетки.

Следует применять минимальную эффективную дозу. Начальная доза для ребенка или подростка с массой тела 25 кг должна составлять 250 мг два раза в сутки, максимальная доза - 750 мг дважды в сутки.

Детям с массой тела более 50 кг дозы назначать по схеме, приведенной для взрослых.

Вспомогательная терапия младенцам в возрасте от 1 до 6 месяцев.

Младенцам применять препарат в форме орального раствора.

Прекращения лечения.

В случае необходимости отмены препарата отлучение рекомендуется проводить постепенно (например, для взрослых и подростков с массой тела 50 кг и более - уменьшать дозу 500 мг 2 раза в сутки каждые 2-4 недели, для детей и подростков с массой тела менее 50 кг - уменьшать разовую дозу следует не более чем на 10 мг/кг 2 раза в сутки каждые 2 недели).

Особые группы пациентов.

Пациенты пожилого возраста (от 65 лет).

Коррекция дозы рекомендуется пациентам пожилого возраста с нарушениями функции почек (см. раздел «Почечная недостаточность»).

Почечная недостаточность.

Суточная доза должна быть индивидуально скорректирована в соответствии с состоянием функции почек.

Для корректировки дозы взрослым использовать приведенную ниже таблицу.

Для корректировки дозы по таблице необходимо определить уровень клиренса креатинина (КК) в мл/мин.

УК для взрослых и подростков с массой тела более 50 кг можно рассчитать, исходя из концентрации сывороточного креатинина, по формуле:

$$\text{КК (мл/мин)} = \frac{[140 - \text{возраст (в годах)}] \times \text{масса тела (кг)}}{72 \times \text{креатинин сыворотки крови (мг/дл)}} \times 0,85 \text{ (для женщин)}$$

Потом КК корректировать в соответствии с площадью поверхности тела (ППТ), как показано ниже:

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

Рекомендации по коррекции дозы для взрослых пациентов и подростков с массой тела 50 кг

и больше с нарушениями функции почек.

Таблица 1

Степень тяжести почечной недостаточности	Клиренс креатинина (мл/мин/1,73 м ²)	Режим дозирования
Нормальная функция почек	≥80	от 500 до 1 500 мг 2 раза в сутки
Легкая степень	50-79	от 500 до 1000 мг 2 раза в сутки
Средняя степень	30-49	от 250 до 750 мг 2 раза в сутки
Тяжёлая степень	<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 нагрузочной дозы 750 мг.

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

Для детей с почечной недостаточностью дозу леветирацетама необходимо корректировать в соответствии с почечной функцией, поскольку клиренс леветирацетама связан с почками. Эта рекомендация основывается на исследовании с участием взрослых пациентов с нарушением функции почек. Для подростков, детей и младенцев УК в мл/мин/1,73 м² можно рассчитать, исходя из концентрации креатинина в сыворотке крови (мг / дл), применяя следующую формулу (формула Шварца):

$$\text{Рост (см)} \times k_s$$

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

У детей в возрасте до 13 лет и подростков-девочек $k_s = 0,55$; у подростков-мальчиков $k_s = 0,7$.

Рекомендации по коррекции дозы для детей (в возрасте до 6 лет) и подростков с нарушением функции почек с массой тела менее 50 кг

Таблица 2

Степень тяжести почечной недостаточности	Клиренс креатинина (мл/мин/1,73 м ²)	Дети в возрасте от 6 лет и подростки с массой тела менее 50 кг(1)
Нормальная функция почек	≥ 80	10-30 мг/кг (0,10-0,30 мл/кг) 2 раза в сутки
Легкая степень	50-79	10-20 мг/кг (0,10-0,20 мл/кг) 2 раза в сутки
Средняя степень	30-49	5-15 мг/кг (0,05-0,15 мл/кг) 2 раза в сутки
Тяжёлая степень	< 30	5-10 мг/кг (0,05-0,10 мл/кг) 2 раза в сутки
Терминальная стадия (пациенты, находящиеся на диализе)	-	10-20 мг/кг (0,10-0,20 мл/кг) 1 раз в сутки (2)(3)

(1) Для дозировку до 250 мг, для доз, не кратен 250 мг, когда рекомендуемая дозировка невозможно получить приемом нескольких таблеток, а также для пациентов, которые не могут проглотить таблетки, следует применять оральный раствор Левицитам.

(2) В первый день лечения рекомендуется применять нагрузочную дозу леветирацетаму 15 мг/кг.

(3) После диализа рекомендуется применять дополнительную дозу 5-10 мг/кг.

Печеночная недостаточность.

Для пациентов со слабым и умеренным нарушением функции печени коррекция дозы не требуется. У пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени клиренс креатинина может не в полной мере отражать степень почечной недостаточности. Поэтому для пациентов с клиренсом креатинина <60 мл/мин/1,73 м² суточную поддерживающую дозу рекомендуется уменьшить на 50%.

Дети.

Врач должен назначать наиболее подходящую лекарственную форму, дозировку и форму выпуска, в зависимости от возраста, массы тела и дозы.

Препарат в форме таблеток не рекомендуется для применения у детей в возрасте до 6 лет. Этой группе пациентов желательно применять препарат Левицитам в форме орального раствора. Кроме того, имеющиеся дозирования таблеток не подходят для начального лечения детей с массой тела до 25 кг, для пациентов, которые не могут проглотить таблетки, или для применения доз до 250 мг. Во всех вышеприведенных случаях лечение следует начинать препаратом Левицитам, оральный раствор.

Дети

Препарат в форме таблеток не рекомендуется для применения у детей в возрасте до 6 лет. Препарат Левицитам, оральный раствор, следует применять младенцам в возрасте от 1 месяца и детям до 6 лет.

Передозировка

Симптомы.

При передозировке препаратом наблюдались сонливость, возбуждение, агрессия, угнетение дыхания, спутанность сознания, кома.

Лечение.

В случае острой передозировки необходимо промыть желудок или вызвать рвоту. Специального антидота нет. Если необходимо, проводится симптоматическое

лечение в т. ч. с использованием гемодиализа (выводится до 60% леветирацетама и 74% первичного метаболита).

Побочные реакции

Чаще всего сообщали о таких побочных реакциях как назофарингит, сонливость, головная боль, повышенная утомляемость и головокружение. Профиль побочных явлений, приводится, основывается на обобщающем анализе данных плацебо-контролируемых клинических испытаний, в которых в общей сложности приняли участие 3416 пациентов, получавших леветирацетам. Эти данные дополняются использованием леветирацетама в соответствующих расширенных открытых исследованиях, а также постмаркетинговый опытом. Профиль безопасности леветирацетама, как правило, похож в разных возрастных группах (взрослые и дети) при применении по разным установленным показаниям.

Побочные реакции, о которых сообщали в клинических исследованиях (относительно взрослых, подростков, детей и младенцев в возрасте от 1 месяца) и в течение постмаркетингового периода, указанные в следующей таблице по системе классификации органов и систем с определением их частоты. Частота определяется следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$ до $<1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$ до $<1/100$); редко ($\geq 1/10000$ до $<1/1000$) и очень редко ($<1/10000$).

Классы систем органов по MedDRA	Группы по частоте			
	Очень часто	Часто	Нечасто	Редко
Инфекции и инвазии	Назофарингит			Инфекци.
Со стороны крови и лимфатической системы			Тромбоцитопения лейкопения	Панцитоп нейтропе агрануло

Со стороны иммунной системы				Реакция на лекарство средство эозинофи системны проявлен (DRESS), гиперчув (включая ангионев отек и ан
Со стороны метаболизма		Анорексия	Снижение массы тела, увеличение массы тела	Гипонатр
Психические расстройства		Депрессия, враждебность/агрессия, тревожность, бессонница, нервозность/ раздражительность	Попытки самоубийства, суицидальные мысли, психотические расстройства, аномальное поведение, галлюцинации, гнев, спутанность сознания, панические атаки, аффективная лабильность/ изменения настроения, возбуждение	Суицид, р личности мышлени

Со стороны нервной системы	Сонливость, головная боль	Судороги, нарушение равновесия, головокружение, летаргия, тремор	Амнезия, нарушение памяти, нарушение координации / атаксия, парестезии, расстройства внимания	Хореоатетоз, дискинезы, гиперкинезы, нарушения энцефалопатии, усиление
Со стороны органов зрения			Диплопия, нечеткость зрения	
Со стороны органов слуха и равновесия		Вертиго		
Со стороны сердца				Удлинение QT на ЭКГ
Со стороны органов дыхания, грудной клетки и средостения		Кашель		
Со стороны желудочно-кишечного тракта		Боль в животе, диарея, диспепсия, тошнота, рвота		Панкреатит
Гепатобилиарной системы			Отклонение от нормы результатов печеночных проб	Печеночная недостаточность, гепатит
Со стороны почек и мочевыделительной системы				Острое поражение почек
Со стороны кожи и подкожной клетчатки		Сыпь	Алопеция, экзема, зуд	Токсический эпидермальный некролиз, Стивенс-Джонсон синдром, мультиформная эритема

Со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани			Мышечная слабость, миалгия	Рабдомиолиз, повышение креатинина в крови*
Общие нарушения и реакции в месте введения		Астения/повышенная утомляемость		
Травмы, отравления и осложнения процедур			Травмы	

* Распространенность значительно выше у японцев по сравнению с пациентами не японского происхождения.

Редко случаи энцефалопатии, которая возникала после применения леветирацетаму. Эти побочные эффекты, как правило, возникали в начале лечения (от нескольких дней до нескольких месяцев) и были обратимыми после прекращения лечения.

Описание отдельных побочных реакций.

Риск анорексии возрастает при одновременном применении леветирацетаму с топираматом. При проявлениях алопеции в некоторых случаях отмечалось восстановление волосяного покрова после отмены леветирацетаму.

При проявлениях панцитопенией в некоторых случаях наблюдалось угнетение костного мозга.

Дети.

Известно, что среди пациентов в возрасте от 1 месяца до 4 лет вообще 190 пациентов получали лечение леветирацетамом в ходе плацебо-контролируемых и открытых дополнительных исследований. 60 из этих пациентов получали лечение леветирацетамом в ходе плацебо-контролируемых исследований. Среди пациентов в возрасте 4-16 лет в общем 645 пациентов получали лечение леветирацетамом в ходе плацебо-контролируемых и открытых дополнительных исследований. 233 из этих пациентов получали лечение леветирацетамом в ходе плацебо-контролируемых исследований. В обоих указанных возрастных группах эти данные дополнены данными по применению леветирацетаму в послерегистрационный период.

Кроме того, в ходе послерегистрационного исследования безопасности лечения леветирацетамом получало 101 младенец в возрасте до 12 месяцев. Новых данных по безопасности применения леветирацетаму младенцам с эпилепсией в возрасте до 12 месяцев получено не было.

Профиль побочных реакций леветирацетама целом похож в разных возрастных группах и при всех утвержденных показаниях эпилепсии. Результаты безопасности применения препарата у детей, полученные в ходе плацебо-контролируемых клинических исследований, соответствовали профилю безопасности леветирацетаму у взрослых, кроме побочных реакций со стороны поведения и психики, которые у детей были частыми, чем у взрослых. У детей и подростков в возрасте от 4 до 16 лет рвота (очень часто, 11,2%), возбуждение (часто, 3,4%), изменение настроения (часто, 2,1%), аффективная лабильность (часто, 1,7 %), агрессия (часто, 8,2%), аномальное поведение (часто, 5,6%) и летаргия (часто, 3,9%) наблюдались с большей частотой, чем в других возрастных группах или в общем профиле безопасности. У младенцев и детей в возрасте от 1 месяца до 4 лет раздражительность (очень часто, 11,7%) и

нарушение координации (часто, 3,3%) наблюдались с большей частотой, чем в других возрастных группах или в общем профиле безопасности.

Известно, что в исследовании по безопасности для детей, которое проводилось с целью доказать не ниже эффективность препарата по сравнению с активным контролем, оценивалось влияние леветирацетаму на когнитивные и нейropsychологические показатели у детей в возрасте от 4 до 16 лет с парциальными приступами. Леветирацетам не отличался (не был менее эффективным) от плацебо по изменению от исходного уровня внимания и памяти по шкале Leiter-R, суммарного показателя проверки памяти в популяции в соответствии с протоколом. Результаты, связанные с поведенческими и эмоциональными функциями, указывали на усиление у пациентов, леченных леветирацетамом, агрессивного поведения, которая определялась стандартизировано и систематически, с использованием валидизованных средств (CBCL - Achenbach Child Behavior Checklist - Контрольный список детского поведения Ахенбаха). Сообщалось, что у пациентов, получавших леветирацетам в ходе исследования последующего наблюдения, в среднем не наблюдалось ухудшение поведенческих и эмоциональных функций; в частности показатели агрессивного поведения ни были хуже начальный уровень.

Срок годности

3 года.

Условия хранения

Хранить в недоступном для детей месте, в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 ° C.

Упаковка

По 10 таблеток в блистере, по 3 блистера в картонной пачке.

Категория отпуска

По рецепту.

Производитель

ООО «Фарма Старт».

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности

Украина, 03124, г. Киев, бул. Вацлава Гавела, 8.

Источник инструкции

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).