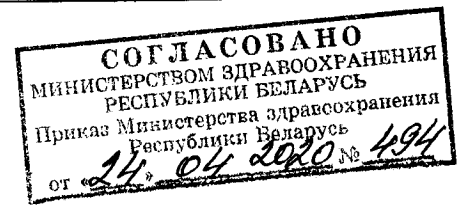


ЛИСТОК-ВКЛАДЫШ
ПО ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА

ЛЕВЕТРА



Международное непатентованное название
Levetiracetam

Состав

Одна таблетка содержит:

активное вещество: леветирацетам 250 мг, 500 мг, 750 мг или 1000 мг;

вспомогательные вещества: кукурузный крахмал, кроскармеллоза натрия, повидон (К-30), кремния диоксид коллоидный безводный, тальк, магния стеарат;

оболочка:

для таблеток 250 мг (опадри II синий 85f20694): поливиниловый спирт частично гидролизованный, титана диоксид (Е 171), макрогол/ ПЭГ 3350, тальк, индигокармин алюминиевый лак (Е132);

для таблеток 500 мг (опадри II желтый 85f32004): поливиниловый спирт частично гидролизованный, титана диоксид (Е 171), макрогол/ ПЭГ 3350, тальк, железа оксид желтый (Е 172);

для таблеток 750 мг (опадри II оранжевый 85f23452): поливиниловый спирт частично гидролизованный, титана диоксид (Е 171), макрогол/ ПЭГ 3350, тальк, апельсиновый желтый алюминиевый лак (Е 110), железа оксид красный (Е 172);

для таблеток 1000 мг (опадри II белый 85f18422): поливиниловый спирт частично гидролизованный, титана диоксид (Е 171), макрогол/ ПЭГ 3350, тальк.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые оболочкой, 250 мг, 500 мг, 750 мг и 1000 мг

Описание

250 мг: овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые оболочкой синего цвета, с риской, с гравировкой «Н» с одной стороны и «87» с другой стороны.

500 мг: овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые оболочкой желтого цвета, с риской, с гравировкой «Н» с одной стороны и «88» с другой стороны.

750 мг: овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые оболочкой оранжевого цвета, с риской, с гравировкой «Н» с одной стороны и «90» с другой стороны.

1000 мг: овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые оболочкой белого цвета, с риской, с гравировкой «Н» с одной стороны и «91» с другой стороны.

Таблетка имеет риску, предназначенную для деления таблетки с целью облегчить глотание.

Фармакотерапевтическая группа

Противоэпилептические средства. Прочие противоэпилептические средства.

Код АТХ

N03AX14

Фармакологические свойства

Леветирацетам представляет собой производное пирролидона (S-энантиомер α-этил-2-оксо-1-пирролидинацетамида), отличающееся от известных противоэпилептических препаратов по структуре. Механизм действия леветирацетама изучен не полностью, но

очевидно отличается от механизмов действия существующих противосудорожных средств. Данные исследований *in vitro* и *in vivo* позволяют предположить, что леветирацетам не влияет на основные клеточные характеристики и нормальную нейротрансмиссию.

В исследованиях *in vitro* было показано, что леветирацетам воздействует на концентрацию ионов Ca^{2+} в нейронах, частично препятствуя току Ca^{2+} через каналы N-типа и подавляя высвобождение кальция из внутринейрональных депо. Кроме того, леветирацетам частично восстанавливает ток через ГАМК- и глицин-зависимые каналы, подавляемый действием цинка и β -карболинов.

Более того, исследования *in vitro* показали, что леветирацетам связывается с конкретным участком в ткани мозга грызунов. Этот участок связывания – блок синаптических везикул 2A, который, как считается, участвует в слиянии везикул и экзоцитозе нейротрансмиттеров. Леветирацетам и родственные ему аналоги показывают ранговый порядок сходства в отношении связывания с белком синаптических везикул 2A, который коррелирует с активностью их противосудорожной защиты в мышинной модели аудиогенной эпилепсии. Эти данные позволяют предположить, что взаимодействие между леветирацетамом и белком синаптических везикул 2A, видимо, способствует проявлению противосудорожного механизма действия этого лекарственного продукта.

Показания к применению

Лекарственное средство Леветра показано в качестве монотерапии при лечении парциальных приступов с вторичной генерализацией или без нее у пациентов в возрасте старше 16 лет при впервые диагностированной эпилепсии.

Лекарственное средство Леветра показано в качестве дополнительного лечения в следующих случаях:

- при лечении парциальных приступов с вторичной генерализацией или без нее, у взрослых и детей в возрасте старше 6 лет, больных эпилепсией;
- при лечении миоклонических приступов у взрослых и подростков в возрасте с 12 лет, страдающих юношеской миоклонической эпилепсией;
- при лечении первично-генерализованных тонико-клонических приступов у взрослых и подростков в возрасте с 12 лет, страдающих идиопатической генерализованной эпилепсией.

Способ применения и дозы

Способ применения

Таблетки принимают перорально, независимо от приема пищи. Таблетки запивают достаточным количеством жидкости. Суточную дозу разделяют на два одинаковых приема. В случае пропуска одной или нескольких доз следует проконсультироваться с врачом. Нельзя принимать двойную дозу для восполнения пропущенной.

Режим дозирования

Монотерапия

Взрослые и подростки старше 16 лет

Рекомендуемая начальная доза, равная 250 мг два раза в день, через две недели должна быть увеличена до начальной терапевтической дозы, равной 500 мг два раза в день. В дальнейшем доза может быть увеличена на 250 мг два раза в день каждые две недели, в зависимости от клинической реакции. Максимальная доза составляет 1500 мг два раза в день.

Дополнительная терапия

Взрослые (18 лет и старше) и подростки (от 12 до 17 лет) с массой тела 50 кг или более

Начальная терапевтическая доза равна 500 мг два раза в день. Можно начинать с этой дозы в первый же день лечения. В зависимости от клинической реакции и переносимости, ежедневная доза может быть увеличена до 1500 мг два раза в день. Изменение дозы

можно выполнять путем увеличения или уменьшения на 500 мг два раза в день каждые две-четыре недели.

Прекращение терапии

При необходимости прервать прием леветирацетама это необходимо делать постепенно (у взрослых и подростков с массой тела более 50 кг: уменьшение дозы на 500 мг два раза в день каждые две-четыре недели; у детей старше 6 месяцев и подростков с массой тела менее 50 кг: уменьшение дозы не должно превышать 10 мг/кг два раза в день каждые две недели; у детей (младше 6 месяцев): уменьшение дозы не должно превышать 7 мг/кг два раза в день каждые две недели.

Особые группы пациентов

Пожилые пациенты (65 лет и старше)

Рекомендуется коррекция дозы для пожилых пациентов с нарушением функции почек (см. ниже пункт «Пациенты с почечной недостаточностью»).

Пациенты с нарушением функции почек

Ежедневная доза должна подбираться индивидуально в зависимости от состояния функции почек.

Для взрослых пациентов нужно сверяться с приведенной ниже таблицей и соответственно корректировать дозу. Чтобы пользоваться этой таблицей дозирования, необходимо оценить клиренс креатинина (КК) пациента в мл/мин. КК в мл/мин для взрослых и подростков с массой тела 50 кг или более можно оценить, исходя из полученного значения креатинина сыворотки (мг/дл), по следующей формуле:

$$\text{КК (мл/мин)} = \frac{[140 - \text{возр(годы)}] \times \text{массатела (кг)}}{72 \times \text{сывороточный КК (мг/дл)}}$$

Клиренс креатинина у женщин вычисляется путем умножения полученного значения на 0,85.

Коррекцию на площадь поверхности тела (ППТ) производят по следующей формуле:

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

Схема дозирования для взрослых и подростков весом 50 кг и более с нарушениями функции почек

Почечная недостаточность	КК (мл/мин) (мл/мин/1,73 м ²)	Схема дозирования
Нормальная функция почек	> 80	500-1500 мг дважды в день
Незначительная степень нарушения	50-79	500-1000 мг дважды в день
Умеренная степень нарушения	30-49	250-750 мг дважды в день
Тяжелая степень нарушения	< 30	250-500 мг дважды в день
Терминальная стадия – пациенты на диализе*	-	500-1000 мг один раз в день **

* В первый день лечения рекомендуется прием насыщающей дозы 750 мг

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

Дети и подростки

Для детей с почечной недостаточностью необходима коррекция дозы леветирацетама в зависимости от состояния функции почек, так как клиренс леветирацетама зависит от функции почек. Эта рекомендация основана на исследовании взрослых пациентов с нарушением функции почек.

Значение КК в мл/мин/1,73 м² для младших подростков и детей можно оценить, исходя из полученного значения креатинина сыворотки (мг/дл), по следующей формуле (формула Шварца /Schwartz/):

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

ks = 0,55 для детей в возрасте менее 13 лет; ks = 0,7 для подростков мужского пола.

Коррекция дозы для детей и подростков с массой тела менее 50 кг с нарушением функции почек. (Детям до 6 лет рекомендуется раствор 100 мг/мл для приема внутрь)

Стадия	Клиренс креатинина (мл/мин/1,73 м ²)	Доза и частота применения
Нормальная функция почек	> 80	10-30 мг/кг (0,10-0,30 мл/кг) дважды в день
Незначительная степень нарушения	50-79	10-20 мг/кг (0,10-0,20 мл/кг) дважды в день
Умеренная степень нарушения	30-49	5-15 мг/кг (0,05-0,15 мл/кг) дважды в день
Тяжелая степень нарушения	< 30	5-10 мг/кг (0,05-0,10 мл/кг) дважды в день
Пациенты с терминальной стадией почечной недостаточности, находящиеся на диализе	--	10-20 мг/кг (0,10-0,20 мл/кг) один раз в день ^{(1) (2)}

⁽¹⁾ В первый день применения леветирацетама рекомендуется прием нагрузочной дозы 15 мг/кг (0,15 мл/кг).

⁽²⁾ После диализа рекомендуется прием дополнительной дозы 5-10 мг/кг (0,05-0,10 мл/кг).

Пациенты с печеночной недостаточностью

Для пациентов с нарушением функции печени легкой - умеренной степени коррекция дозы не нужна.

Для пациентов с тяжелой почечной недостаточностью клиренс креатинина может отображать степень нарушения функций почек, поэтому рекомендуется сокращение ежедневной поддерживающей дозы на 50% от рекомендуемой, клиренс креатинина <60 мл/мин/1,73 м².

Дети

Врач должен назначать препарат в наиболее подходящей лекарственной форме и дозировке, исходя из массы тела пациента, возраста и необходимой терапевтической дозы.

Таблетированная форма препарата не предназначена для использования у детей младше 6 лет. Также таблетированная форма препарата не подходит для детей с массой тела менее 25 кг, пациентам, испытывающим трудности с актом глотания, или тем, кому показано назначение дозы препарата менее 250 мг. Во всех перечисленных выше случаях необходимо применять препарат в форме раствора для приема внутрь.

Монотерапия

Эффективность и безопасность леветирацетама у детей и подростков младше 16 лет в качестве монотерапии не установлена.

Дополнительная терапия для детей в возрасте 6-11 лет и подростков в возрасте 12-17 лет с массой тела менее 50 кг

Младенцам и детям в возрасте до 6 лет рекомендуется применение раствора для приема внутрь.

Необходимо использовать минимальную эффективную дозу. Начальная доза для детей и подростков составляет 250 мг дважды в день, максимальная доза составляет 750 мг дважды в день.

Доза для детей с массой тела 50 кг и выше аналогична взрослым.

Побочное действие

Побочные реакции классифицированы по системно-органным классам и частоте, указанной как: очень частые - 1/10 назначений ($\geq 10\%$), частые - 1/100 назначений ($\geq 1\%$, но $< 10\%$), нечастые - 1/1000 назначений ($\geq 0,1\%$, но $< 1\%$), редкие - 1/10000 назначений ($\geq 0,01\%$, но $< 0,1\%$), очень редкие - менее 1/10000 назначений ($< 0,01\%$), неизвестно (не может быть оценена на основании имеющихся данных).

Класс системы органов	Частота побочных реакций			
	очень частые	частые	нечастые	редкие
Инфекции и инвазии	Ринофарингит			Инфекция
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы			Тромбоцитопения, лейкопения	Панцитопения, нейтропения, агранулоцитоз
Нарушения со стороны иммунной системы				Синдром лекарственной гиперчувствительности с эозинофилией и системными симптомами (DRESS), гиперчувствительность (включая анафилаксию и ангионевротический отек).
Нарушения питания и обмена веществ		Анорексия	Снижение массы тела, повышение массы тела	Гипонатриемия
Психические нарушения		Депрессия, враждебность/агрессия, тревога, бессонница, нервозность/раздражительность	Суицидальные попытки, суицидальные мысли, психоз, нарушения поведения, галлюцинации, гнев, спутанность сознания, лабильность аффекта/колебания настроения, возбуждение	Завершенный суицид, расстройства личности, нарушения мышления

Нарушения со стороны нервной системы	Сонливость, головная боль	Судороги, нарушения равновесия, головокружения, вялость, тремор	Амнезия, нарушение памяти, нарушение координации/ атаксия, парестезия, нарушение внимания	Хореоатетоз, дискинезия, гиперкинезия, нарушения при ходьбе
Нарушения со стороны органа зрения			Двоение в глазах, нечеткое зрение	
Нарушения со стороны органа слуха и равновесия		Системное головокружение		
Нарушения со стороны органов дыхания, грудной клетки и средостения		Кашель		
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта		Боль в животе, диарея, диспепсия, рвота, тошнота		Панкреатит
Нарушения со стороны печени и желчных путей			Отклонения показателей функции печени	Печеночная недостаточность, гепатит
Нарушения со стороны почек и выделительной системы				Острая почечная недостаточность
Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки		Кожная сыпь	Алоpecia, экзема, кожный зуд	Токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, многоформная эритема
Нарушения опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани			Мышечная слабость, миалгия	Рабдомиолиз и повышение уровня сывороточной креатинкиназы*
Общие и нарушения состояния, развивающиеся в месте введения		Астения/ утомляемость		

Травмы, отравления и осложнения процедур			Травма	
--	--	--	--------	--

*Распространенность значительно выше у пациентов-японцев по сравнению с пациентами не-японцами

Сообщалось о редких случаях энцефалопатии после приема леветирацетама. В большинстве случаев эти эффекты были отмечены в начале терапии (в течение нескольких дней или месяцев) и имели обратимый характер после отмены терапии.

Описание отдельных побочных реакций

Риск анорексии выше при совместном назначении топирамата и леветирацетама. В нескольких случаях развития алопеции наблюдалось восстановление роста волос после отмены леветирацетама.

Угнетение костного мозга было зафиксировано в некоторых случаях панцитопении.

Сообщение о нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного средства с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза - риск» лекарственного средства. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного средства через национальную систему сообщения о нежелательных реакциях. В случае возникновения нежелательных реакций, в том числе, не указанных в инструкции по медицинскому применению, пациентам следует обратиться к врачу.

Противопоказания

Гиперчувствительность к леветирацетаму, другим производным пирролидона либо к любому из вспомогательных веществ.

Передозировка

Симптомы: сонливость, возбуждение, агрессия, угнетение сознания, угнетение дыхания, кома.

Лечение в остром периоде – искусственный вызов рвоты и промывание желудка с последующим применением активированного угля. Специфического антидота для леветирацетама нет. При необходимости обеспечивают симптоматическое лечение в клинике с применением гемодиализа (эффективность диализа для леветирацетама – 60%, для его основного метаболита – 74%).

Меры предосторожности

Нарушение функции почек

При применении леветирацетама у пациентов с нарушением функции почек может потребоваться коррекция дозы. Пациентам с тяжелым нарушением функции печени перед выбором дозировки рекомендуется выполнить оценку функции почек (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Острая почечная недостаточность

Острая почечная недостаточность очень редко ассоциирована с приемом леветирацетама, развитие симптомов наблюдается в течение от нескольких дней до нескольких месяцев.

Число клеток крови

В редких случаях зафиксировано уменьшение числа клеток крови (нейтропения, агранулоцитоз, лейкопения, тромбоцитопения и панцитопения), ассоциированное с приемом леветирацетама, преимущественно в начале лечения. Необходимо контролировать формулу крови у пациентов, испытывающих слабость, жар, инфекции или нарушения свертываемости крови (см. раздел «Побочное действие»).

Суицид

Сообщалось о случаях самоубийств, попыток самоубийств, суицидальных мыслей и поведения у пациентов, принимавших противосудорожные препараты (в том числе леветирацетам). Метаанализ рандомизированных плацебо-контролируемых испытаний противосудорожных средств показал небольшое увеличение риска суицидальных мыслей и поведения. Механизм этого риска неизвестен.

По этой причине пациентам необходимо наблюдать на предмет признаков депрессии и/или суицидальных мыслей и поведения и подобрать соответствующее лечение. Пациентам (и лицам, ухаживающим за ними) следует посоветовать обращаться за медицинской помощью при появлении признаков депрессии и/или суицидальных мыслей или поведения.

Дети и подростки

Форма таблеток не подходит к применению для детей младше 6 лет. Имеющиеся данные по применению у детей не предполагают влияния на рост и половое созревание. Однако долгосрочное влияние на обучаемость, умственные способности, рост, эндокринную функцию, половое созревание и репродуктивный потенциал у детей пока не изучены.

Таблетки Леветра 750 мг содержат в оболочке краситель апельсиновый желтый алюминиевый лак (E 110), который может вызвать аллергические реакции.

Применение в период беременности и лактации, влияние на фертильность

Женщины детородного возраста

Женщинам, планирующим беременность, необходимо пересмотреть терапию леветирацетамом. Как и в случае с другими противосудорожными препаратами, необходимо избегать резкой отмены приема леветирацетама, чтобы минимизировать возможные судорожные припадки, что может иметь негативные последствия для женщины и ребенка. Монотерапия является более предпочтительной, так как в случае терапии несколькими препаратами повышается риск врожденных пороков развития, который ассоциирован с приемом противосудорожных средств.

Беременность

В пострегистрационном периоде были собраны данные о беременных женщинах, принимавших леветирацетам (более 1800 женщин, среди которых более 1500 женщин, принимавших леветирацетам в первом триместре). Эти данные не указывают на повышение риска тяжелых врожденных пороков развития, хотя нельзя полностью исключить тератогенный риск. Существуют весьма ограниченные данные о влиянии монотерапии леветирацетамом на внутриутробное развитие и последующее формирование нервной системы. Тем не менее, доступные эпидемиологические данные (на основании для 100 детей) не подтверждают увеличения риска развития пороков со стороны нервной системы.

Леветирацетам возможно применять во время беременности только в случае необходимости и в минимальной рекомендуемой дозе.

Физиологические изменения в женском организме в период беременности могут повлиять на сывороточные концентрации леветирацетама. В период беременности отмечалось снижение концентраций леветирацетама в сыворотке, которое было более выражено в третьем триместре (до 60% от исходной концентрации). У беременных женщин применять леветирацетам следует под строгим контролем.

Лактация

Леветирацетам экскретируется в грудное молоко. Кормление грудью в период лечения не рекомендуется. Однако, если лечение леветирацетамом во время грудного вскармливания необходимо, следует взвесить пользу и риск лечения с учетом важности грудного вскармливания.

Фертильность

Исследования на животных не выявили репродуктивную токсичность (см. раздел 5.3).

Потенциальный риск для человека неизвестен из-за отсутствия адекватных клинических данных.

Влияние на способность управлять автомобилем и работу с движущимися механизмами

Влияние леветирацетама на способность управлять автомобилем или работать с механизмами специально не изучалось. Однако в связи с разной индивидуальной чувствительностью к препарату со стороны центральной нервной системы, в период лечения следует воздержаться от управления автотранспортом и возможно опасных работ, требующих особой внимательности и быстроты психомоторной реакции.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Противоэпилептические лекарственные средства

Данные предпродажных клинических испытаний, проводившихся среди взрослых, указывают на то, что леветирацетам не оказывает влияния на концентрацию существующих противоэпилептических лекарственных средств в сыворотке крови (фенитоин, карбамазепин, вальпроовая кислота, фенобарбитал, ламотриджин, габапентин и примидон) и что эти противоэпилептические лекарственные средства не влияют на фармакокинетику леветирацетама.

Как и для взрослых, нет данных о клинически значимом взаимодействии лекарственных продуктов у детей, принимающих леветирацетам в дозе до 60 мг/кг/день.

Ретроспективная оценка фармакокинетического взаимодействия у детей и подростков с эпилепсией (от 4 до 17 лет) подтвердила, что дополнительное лечение леветирацетамом, принимаемым внутрь, не влияло на концентрацию в сыворотке в устойчивом состоянии принимаемых одновременно карбамазепина и вальпроата. Однако данные позволяют предположить повышение на 20% клиренса леветирацетама у детей, принимающих фермент-индуцирующие противоэпилептические лекарственные средства. Коррекция дозы не требуется.

Пробенецид

Пробенецид (500 мг четыре первичного раза в день), средство блокирующее канальцевую секрецию, замедляет почечный клиренс первичного метаболита, но не леветирацетама. Тем не менее, концентрация этого метаболита остается низкой.

Метотрексат

Совместное применение метотрексата и леветирацетама вызывает снижение клиренса метотрексата, что в свою очередь вызывает увеличение концентрации метотрексата в крови до потенциально токсических уровней. Необходимо контролировать уровни метотрексата и леветирацетама в крови у пациентов, принимающих оба препарата.

Оральные контрацептивы и другие фармакокинетические взаимодействия

Прием леветирацетама 1000 мг в день не оказывал влияния на фармакокинетику оральных контрацептивов (этинилэстрадиол и левоноргестрел); эндокринные параметры (лютеинизирующий гормон и прогестерон) не менялись. Прием леветирацетама 2000 мг в день не оказывал влияния на фармакокинетику дигоксина и варфарина; значения протромбинового времени не менялись. Совместный прием с дигоксином, оральными контрацептивами и варфарином не влиял на фармакокинетику леветирацетама.

Слабительные

Имеются отдельные сообщения о снижении активности леветирацетама при совместном применении осмотического слабительного макрогола с леветирацетамом для приема внутрь. Таким образом, макрогол не следует принимать внутрь в течение 1 часа до и после приема леветирацетама.

Пища и алкоголь

Прием пищи не вызывал изменения степени всасывания леветирацетама, но скорость всасывания слегка уменьшалась.

Нет данных о взаимодействии леветирацетама с алкоголем.

Условия хранения и срок хранения

Хранить при температуре не выше 25°C в защищенном от света и влаги месте.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Упаковка

10 таблеток в контурной ячейковой упаковке из фольги алюминиевой и пленки ПВХ или ПВХ/ПВДХ. 3 или 6 контурных ячейковых упаковок вместе с листком-вкладышем в пачке из картона.

Информация о производителе (заявителе)

Произведено и расфасовано

Hetero Labs Limited, Индия

Unit-III, 22-110, I.D.A., Jeedimetla, Hyderabad, Telangana State, India.

Упаковано

ООО «БЕЛАЛЕК», Республика Беларусь

222163 г. Жодино, ул. Советская, 9

тел.: +375447777701

e-mail: info@belalek.by