

## ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

### ЛЕВІЦІТАМ

### (LEVISITAM)

#### **Склад:**

діюча речовина: levetiracetam;

1 мл розчину містить леветирацетаму 100 мг;

допоміжні речовини: гліцерол, пропілпарагідроксибензоат (E 216), метилпарагідроксибензоат (E 218), амонію гліциризат, кислоти лимонної моногідрат, натрію цитрат дигідрат, калію ацесульфам (E 950), мальтит (E 965), ароматизатор грейпфрут, вода очищена.

**Лікарська форма.** Розчин оральний.

**Основні фізико-хімічні властивості:** прозорий безбарвний розчин.

**Фармакотерапевтична група.** Протиепілептичні засоби. Леветирацетам.

Код АТХ N03A X14.

#### **Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

Леветирацетам є похідним піролідону (S-енантіомер альфа-етил-2-оксо-1-піролідин-ацетаміду), за хімічною структурою відрізняється від відомих протиепілептичних лікарських засобів.

#### Механізм дії

Механізм дії леветирацетаму недостатньо вивчений. На підставі проведених досліджень *in vitro* і *in vivo* припускають, що леветирацетам не змінює основні характеристики нервової клітини і нормальну нейротрансмісію. Дослідження *in vitro* показали, що леветирацетам впливає на внутрішньонейрональні рівні  $Ca^{2+}$  шляхом часткового пригнічення току через  $Ca^{2+}$  канали N-типу та зниження вивільнення  $Ca^{2+}$  з інтранейрональних депо. Він також частково нівелює пригнічення ГАМК- та гліцин-регульованого току, зумовлене дією цинку та  $\beta$ -карболінами. Крім того, у процесі досліджень *in vitro* леветирацетам зв'язувався зі специфічними ділянками у тканинах мозку гризунів. Місцем зв'язування є білок синаптичних везикул 2A, що бере участь у злитті везикул та вивільненні нейротрансмітерів. Спорідненість леветирацетаму та відповідних

аналогів до білка синаптичних везикул 2A корелювала із потужністю їх протисудомної дії у моделях аудіогенної епілепсії у тварин. Ці результати дають змогу припустити, що взаємодія між леветирацетамом та білком синаптичних везикул 2A може частково пояснювати механізм протиепілептичної дії препарату.

### Фармакодинамічні ефекти

Леветирацетам перешкоджає виникненню судом у широкому спектрі моделей парціальних та первинногенералізованих нападів у тварин, не спричиняючи просудомного ефекту.

Основний його метаболіт - неактивний.

У людини активність препарату підтверджена щодо парціальних і генералізованих епілептичних нападів (епілептиформні прояви/фотопароксизмальна реакція), що свідчить про широкий спектр фармакологічного профілю леветирацетаму.

### *Фармакокінетика.*

Леветирацетам характеризується високою розчинністю та проникністю. Фармакокінетика має лінійний характер та характеризується низькою між- та інтрасуб'єктною мінливістю. Після повторного застосування препарату кліренс не змінюється. Ознак впливу статі, раси або циркадного ритму на фармакокінетику не відзначалося. Профіль фармакокінетики був подібним у здорових добровольців та хворих на епілепсію.

Завдяки повному та лінійному всмоктуванню рівні препарату у плазмі можна передбачити, виходячи з пероральної дози леветирацетаму, вираженої у міліграмах на кілограм маси тіла. Тому контролювати плазмові рівні леветирацетаму немає потреби.

У дорослих та дітей відзначалася значна кореляція між концентрацією препарату у слині та плазмі (співвідношення концентрацій у слині/плазмі коливалося від 1 до 1,7 для таблеток та через 4 години після прийому орального розчину).

### *Дорослі та підлітки*

Всмоктування. Леветирацетам швидко всмоктується після перорального застосування. Абсолютна пероральна біодоступність близька до 100 %. Пікові концентрації у плазмі ( $C_{max}$ ) досягаються через 1,3 години після прийому препарату. Рівноважний стан досягається через два дні застосування препарату 2 рази на добу.  $C_{max}$  зазвичай становить 31 та 43 мкг/мл після разової дози 1000 мг та повторної дози 1000 мг 2 рази на день відповідно. Ступінь всмоктування не залежить від дози та не змінюється під дією їжі.

Розподіл. Даних щодо розподілу препарату у тканинах людини немає. Ні леветирацетам, ні його основний метаболіт значним чином не зв'язуються з білками плазми крові (< 10 %). Об'єм розподілу леветирацетаму приблизно становить від 0,5 до 0,7 л/кг, що приблизно дорівнює загальному об'єму води в організмі.

Метаболізм. Метаболізм леветирацетаму у людини незначний. Основним шляхом метаболізму (24 % дози) є ферментний гідроліз ацетамідної групи. Ізоформи печінкового цитохрому P450 не беруть участі в утворенні основного метаболіту – usc L057. Гідроліз ацетамідної групи спостерігався у великій кількості тканин, включаючи клітини крові. Метаболіт usc L057 фармакологічно неактивний.

Також були визначені два другорядних метаболіти. Один утворювався внаслідок

гідроксилування піролідонного кільця (1,6 % від дози), другий - внаслідок розімкнення піролідонного кільця (0,9 % від дози). Інші невизначені компоненти становили лише 0,6 % від дози.

Взаємного перетворення енантіомерів леветирацетаму або його основного метаболіту в умовах *in vivo* не спостерігалось.

У процесі досліджень *in vitro* леветирацетам та його основний метаболіт не пригнічували активність основних ізоформ цитохрому P450 (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 та 1A2), глюкуронілтрансферази (UGT1A1 та UGT1A6) та епоксидгідроксилази. Також леветирацетам не пригнічує глюкуронідацію вальпроєвої кислоти *in vitro*.

У культурі гепатоцитів людини леветирацетам виявляв слабкий вплив або ж зовсім не впливав на CYP1A1/2, SULT1E1 або UGT1A1. Леветирацетам спричиняв слабку індукцію CYP2B6 та CYP3A4. Дані *in vitro* та *in vivo* щодо взаємодії з пероральними контрацептивами, дигоксином і варфарином вказують на те, що в умовах *in vivo* значущої індукції ферментів не очікується. Тому взаємодія леветирацетаму з іншими речовинами малоімовірна.

**Виведення.** Період напіввиведення препарату з плазми у дорослих становив  $7 \pm 1$  годину і не залежав від дози, шляху введення або повторного застосування. Середній загальний кліренс становив 0,96 мл/хв/кг.

Основна кількість препарату, в середньому 95 % дози, виводилася нирками (приблизно 93 % дози виводилося протягом 48 годин). З калом виводиться лише 0,3 % дози.

Кумулятивне виведення із сечею леветирацетаму та його основного метаболіту становило 66 % та 24 % від дози відповідно в перші 48 годин. Нирковий кліренс леветирацетаму та *ucb* L057 становить 0,6 та 4,2 мл/хв/кг відповідно, що свідчить про виведення леветирацетаму шляхом гломерулярної фільтрації з подальшою реабсорбцією у канальцях і що основний метаболіт також виводиться шляхом активної канальцевої секреції на додачу до гломерулярної фільтрації. Виведення леветирацетаму корелює з кліренсом креатиніну.

#### *Пацієнти літнього віку.*

У пацієнтів літнього віку період напіввиведення зростає приблизно на 40 % (10-11 годин). Це пов'язано з погіршенням функції нирок у цієї популяції (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

#### *Порушення функції нирок.*

Видимий загальний кліренс леветирацетаму та його основного метаболіту корелює із кліренсом креатиніну. Тому пацієнтам із помірними та тяжкими порушеннями функції нирок рекомендується коригувати підтримуючу добову дозу леветирацетаму відповідно до кліренсу креатиніну (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

В пацієнтів з анурією у термінальній стадії хвороби нирок період напіввиведення становив приблизно 25 та 3,1 години відповідно у період між сеансами діалізу та під час його проведення. Протягом фракційного 4-годинного сеансу діалізу виводився 51 % леветирацетаму.

#### *Порушення функції печінки.*

У пацієнтів з легким та помірним порушенням функції печінки відповідних змін кліренсу леветирацетаму не спостерігалось. У більшості пацієнтів із тяжкими порушеннями функції

печінки кліренс леветирацетаму знижувався більш ніж на 50 % через супутнє порушення функції нирок (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

### Педіатрична популяція

#### *Діти віком 4-12 років.*

Після застосування разової дози (20 мг/кг) у дітей, хворих на епілепсію (від 6 до 12 років), період напіввиведення леветирацетаму становив 6 годин. Видимий кліренс, відкоригований з урахуванням маси тіла, був приблизно на 30 % вищим, ніж у дорослих пацієнтів з епілепсією. Після повторного перорального застосування (20-60 мг/кг/добу) у хворих на епілепсію дітей (4-12 років) леветирацетам всмоктувався швидко. Пікові концентрації у плазмі крові досягалися через 0,5-1 годину після прийому дози. Пікові концентрації та площа зони під кривою залежності концентрації від часу зростали лінійно і залежали від дози. Період напіввиведення становив приблизно 5 годин, видимий загальний кліренс – 1,1 мл/хв/кг.

#### *Немовлята та діти (віком від 1 місяця до 4 років).*

Після разової дози (20 мг/кг) орального розчину 100 мг/мл у хворих на епілепсію дітей (віком від 1 місяця до 4 років) леветирацетам всмоктувався швидко, пікові концентрації в плазмі спостерігалися приблизно через 1 годину після прийому дози препарату. Фармакокінетичні показники свідчили, що період напіврозпаду був коротшим (5,3 години), ніж у дорослих (7,2 години), а видимий кліренс швидшим (1,5 мл/хв/кг), ніж у дорослих (0,96 мл/хв/кг).

Результати іншого популяційного аналізу фармакокінетики, проведеного у пацієнтів віком від 1 місяця до 16 років, свідчили про значну кореляцію маси тіла з видимим кліренсом (кліренс зростав при збільшенні маси тіла) та видимим об'ємом розподілу. Вік також впливав на обидва параметри. Цей ефект був більш виражений у немовлят, з віком зменшувався та був незначним у дітей віком приблизно 4 років.

Дані обох популяційних фармакокінетичних аналізів свідчили про зростання видимого кліренсу леветирацетаму приблизно на 20 % при супутньому застосуванні фермент-індукуючих протиепілептичних препаратів.

### **Клінічні характеристики.**

#### ***Показання.***

Монотерапія (препарат першого вибору) при лікуванні:

- парціальних нападів із вторинною генералізацією або без такої у дорослих і підлітків віком від 16 років, у яких вперше діагностовано епілепсію.

Як додаткова терапія при лікуванні:

- парціальних нападів із вторинною генералізацією або без такої у дорослих і дітей віком від 1 місяця, хворих на епілепсію;

- міоклонічних судом у дорослих і підлітків віком від 12 років, хворих на ювенільну міоклонічну епілепсію;

- первинних генералізованих тоніко-клонічних нападів у дорослих і підлітків віком від 12 років, хворих на ідіопатичну генералізовану епілепсію.

### ***Протипоказання.***

Підвищена чутливість до леветирацетаму або до інших похідних піролідону, а також до будь-яких компонентів препарату.

### ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

#### *Протиепілептичні препарати.*

Передреєстраційні дані, отримані у ході клінічних досліджень, проведених за участі дорослих пацієнтів, вказують на те, що леветирацетам не чинить впливу на сироваткові концентрації інших протиепілептичних препаратів (фенітоїн, карбамазепін, вальпроєва кислота, фенобарбітал, ламотриджин, габапентин і примідон), а вони, в свою чергу, не впливають на фармакокінетику леветирацетаму.

Відсутні дані щодо клінічно значущої взаємодії лікарського засобу у пацієнтів дитячого віку, як і у дорослих, які отримували до 60 мг/кг/добу леветирацетаму.

Ретроспективна оцінка фармакокінетичної взаємодії у дітей і підлітків з епілепсією (віком від 4 до 17 років) підтвердила, що додаткова терапія з пероральним застосуванням леветирацетаму не впливала на рівноважні сироваткові концентрації одночасно застосованих карбамазепіну та вальпроату. Однак дані свідчать, що кліренс леветирацетаму на 20 % вищий у дітей, які приймають ферментіндукуючі протиепілептичні засоби. Корекція дози не потрібна.

#### *Пробенецид.*

Пробенецид (500 мг 4 рази на добу) – препарат, що блокує секрецію ниркових канальців, пригнічує нирковий кліренс основного метаболіту, але не самого леветирацетаму. Однак концентрації цього метаболіту залишаються низькими.

#### *Метотрексат.*

Повідомлялося, що одночасне застосування леветирацетаму і метотрексату знижує кліренс метотрексату, що призводить до збільшення/подовження концентрації метотрексату в крові до потенційно токсичних рівнів. Рівні метотрексату і леветирацетаму в крові слід ретельно контролювати у пацієнтів, які отримують лікування двома препаратами одночасно.

#### *Пероральні контрацептиви та фармакокінетичні взаємодії з іншими препаратами.*

Леветирацетам у добовій дозі 1000 мг не змінює фармакокінетику пероральних протизаплідних засобів (етинілестрадіолу і левоноргестрелу); ендокринні показники (рівні лютеїнізуючого гормону (ЛГ) та прогестерону) не змінювалися. Леветирацетам у добовій дозі 2000 мг не змінює фармакокінетику дигоксину та варфарину; значення протромбінового часу залишалися незмінними. Дигоксин, пероральні протизаплідні засоби і варфарин, у свою чергу, не впливають на фармакокінетику леветирацетаму при одночасному застосуванні.

### *Проносні засоби.*

В окремих випадках повідомляли про зниження ефективності леветирацетаму при одночасному застосуванні осмотичного проносного засобу макроголу з пероральним леветирацетамом. Тому не слід приймати макрогол перорально протягом однієї години до та протягом однієї години після прийому леветирацетаму.

### *Їжа та алкоголь.*

Ступінь всмоктування леветирацетаму не залежить від вживання їжі, але швидкість всмоктування дещо знижена у разі прийому разом з їжею. Немає даних про взаємодію леветирацетаму з алкоголем.

## **Особливості застосування.**

### *Ниркова недостатність.*

Пацієнти із нирковою недостатністю можуть потребувати корекції дози леветирацетаму. У пацієнтів із тяжкими порушеннями печінкової функції рекомендується провести оцінку функції нирок перед тим, як призначати дозу препарату (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

### *Гостре ураження нирок.*

Застосування леветирацетаму дуже рідко супроводжувалося гострим ураженням нирок, час до виникнення якого коливався від декількох днів до декількох місяців.

### *Загальний аналіз крові.*

Були описані рідкі випадки зниження кількості клітин крові (нейтропенія, агранулоцитоз, лейкопенія, тромбоцитопенія і панцитопенія) у зв'язку із застосуванням леветирацетаму, зазвичай на початку лікування. Рекомендується проводити повний аналіз крові пацієнтам, у яких спостерігається значна слабкість, гарячка, рецидивні інфекції або порушення згортання крові (див. розділ «Побічні реакції»).

### *Суїцид.*

Випадки суїциду, спроб суїциду, суїцидальних думок та поведінки відмічалися у пацієнтів, які отримували лікування протиепілептичними препаратами (у т. ч. леветирацетамом). Мета-аналіз результатів рандомізованих, плацебоконтрольованих досліджень показав незначне збільшення ризику виникнення суїцидальних думок та поведінки. Механізм виникнення такого ризику не вивчений. У зв'язку з наявністю такого ризику, пацієнтів слід контролювати щодо ознак депресії та/або суїцидальних думок та при необхідності проводити коригування лікування. Пацієнтів (або їх опікунів) слід попередити про необхідність повідомляти про будь-які симптоми депресії та/або суїцидальних думок своєму лікарю.

### *Незвичайна та агресивна поведінка*

Леветирацетам може викликати психотичні симптоми та порушення поведінки, включаючи дратівливість та агресивність. Пацієнтів, які отримують лікування леветирацетамом, слід контролювати на предмет розвитку психічних ознак, що свідчать про важливі зміни настрою та/або особистості. Якщо така поведінка помічена, слід розглянути можливість коригування

лікування або поступову відміну лікування. Якщо розглядають питання про припинення, дивіться розділ «Спосіб застосування та дози».

### *Загострення нападів*

Як і при застосуванні будь-яких протиепілептичних засобів, леветирацетам може призводити до посилення частоти і тяжкості судом. Про цей парадоксальний ефект здебільшого повідомлялося протягом першого місяця після початку застосування леветирацетаму або збільшення дози, та він був оборотним після відміни препарату або зменшення дози. Пацієнтам необхідно рекомендувати негайно звернутися до свого лікаря у разі посилення судом. Наприклад, про недостатню ефективність лікування або про загострення нападів повідомляли у пацієнтів з епілепсією, асоційованою з мутаціями альфа-субодиниці потенціалзалежних натрієвих каналів.

### *Подовження інтервалу QT на ЕКГ*

Відомо, що під час постмаркетингового спостереження повідомлялось про рідкісні випадки подовження інтервалу QT на ЕКГ. Леветирацетам слід застосовувати з обережністю пацієнтам з подовженням інтервалу QTс, пацієнтам, які одночасно отримували ліки, що впливають на інтервал QTс, або пацієнтам із вже наявними серцевими захворюваннями або електролітними порушеннями.

### *Діти.*

Наявні дані щодо пацієнтів дитячого віку не вказують на наявність впливу на ріст, статеве дозрівання. Але віддалені наслідки щодо можливостей навчання, інтелекту, росту, ендокринних функцій, статевого дозрівання, репродуктивного потенціалу у дітей не вивчені.

### *Допоміжні речовини.*

Препарат містить пропілпарагідроксибензоат (Е 216) та метилпарагідроксибензоат (Е 218), що можуть спричиняти алергічні реакції (можливо, уповільнені). Препарат також містить мальтит (Е 965), тому пацієнтам, у яких встановлена непереносимість деяких цукрів, слід проконсультуватися з лікарем, перш ніж застосовувати цей препарат.

### *Застосування у період вагітності або годування груддю.*

#### Жінки репродуктивного віку.

Спеціальні рекомендації слід надати жінкам репродуктивного віку. Лікування леветирацетамом слід переглянути, якщо жінка планує вагітність. Як і при застосуванні всіх протиепілептичних засобів слід уникати раптової відміни леветирацетаму, оскільки це може призвести до нападу судом, що може мати серйозні наслідки для жінки та ненародженої дитини. За можливості слід віддавати перевагу монотерапії, оскільки лікування декількома протиепілептичними засобами може бути пов'язане з вищим ризиком вроджених вад, ніж при застосуванні монотерапії, залежно від комбінації препаратів.

### Вагітність.

Відомо, що велика кількість постмаркетингових даних, отриманих від вагітних жінок, які застосовували леветирацетам (більше 1800 жінок, серед яких 1500 жінок застосовували

препарат протягом I-го триместру), не свідчить про підвищений ризик виникнення значних вроджених вад. Існує тільки обмежена кількість даних про розвиток нервової системи дітей, які зазнали впливу монотерапії леветирацетаму *in utero*. Однак, існуючі епідеміологічні дослідження (близько 100 дітей) не свідчать про підвищений ризик розладів або затримки розвитку нервової системи. Леветирацетам можна застосовувати протягом вагітності, якщо після ретельної оцінки це вважається клінічно необхідним. У такому разі рекомендується застосовувати найнижчу ефективну дозу.

Фізіологічні зміни в період вагітності можуть змінювати концентрацію леветирацетаму. Під час вагітності спостерігалось зниження плазмової концентрації леветирацетаму в плазмі крові. Зниження концентрації леветирацетаму найбільш виражене у III триместрі вагітності (до 60 % від початкової концентрації до вагітності). Слід забезпечити належний клінічний нагляд за вагітними жінками, які отримують леветирацетам.

#### Період годування груддю.

Леветирацетам проникає у грудне молоко. Тому годування груддю не рекомендоване. Однак, якщо леветирацетам необхідно застосовувати в період годування груддю, слід зважити користь та ризики лікування, а також важливість годування груддю.

#### Вплив на дітородну функцію.

Не виявлено впливу на дітородну функцію у дослідженнях на тваринах. Потенційний ризик для людини невідомий, тому що немає доступних клінічних даних.

#### *Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.*

Леветирацетам незначно або помірно впливає на здатність керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами. Через можливу індивідуальну чутливість деякі пацієнти можуть відзначати сонливість і інші симптоми, пов'язані із впливом на центральну нервову систему, особливо на початку лікування або в процесі збільшення дози. Тому таким пацієнтам слід утримуватися від діяльності, що потребує швидкості психомоторних реакцій, наприклад при керуванні автомобілем або роботі з механізмами. Пацієнтам рекомендується утримуватися від керування автотранспортними засобами та роботи з іншими механізмами до тих пір, доки не буде встановлено, що їхня здатність займатися такою діяльністю не порушена.

#### **Спосіб застосування та дози.**

Препарат застосовують внутрішньо, незалежно від вживання їжі. Розчин оральний можна приймати після розведення у склянці води або пляшці для годування.

#### Парціальні напади

Рекомендована доза для монотерапії (пацієнти віком від 16 років) та додаткової терапії є однаковою та зазначена нижче.

#### Усі показання



*Дорослі (≥ 18 років) та підлітки (12-17 років) з масою тіла від 50 кг*

Початкова терапевтична доза становить по 500 мг 2 рази на добу. З цієї дози можна починати у перший день лікування. Однак нижча початкова доза 250 мг 2 рази на добу може бути застосована лікарем на основі оцінки зменшення частоти судом порівняно з потенційними побічними ефектами. Ця доза може бути збільшена до 500 мг 2 рази на добу через 2 тижні.

Залежно від клінічної відповіді та переносимості добову дозу можна збільшити до 1500 мг 2 рази на добу. Дозу можна збільшувати чи зменшувати на 500 мг 2 рази на добу кожні 2-4 тижні.

*Підлітки (від 12 до 17 років) із масою тіла менше 50 кг та діти віком від 1 місяця*

Лікар повинен призначати найбільш відповідну лікарську форму, дозування та форму випуску залежно від маси тіла, віку та дози. Інформацію щодо корекції дозування залежно від маси тіла див. у розділі «Діти».

### Припинення лікування

У разі необхідності відміни лікування припинення прийому леветирацетаму рекомендується проводити поступово (наприклад, дорослим та підліткам з масою тіла від 50 кг зменшувати дозу на 500 мг двічі на добу кожні 2-4 тижні; немовлятам віком від 6 місяців, дітям та підліткам з масою тіла менше 50 кг слід зменшувати дозу не більше ніж на 10 мг/кг двічі на добу кожні два тижні; немовлятам віком до 6 місяців дозу слід зменшувати не більше ніж на 7 мг/кг двічі на добу кожні два тижні).

### Особливі групи пацієнтів

*Пацієнти літнього віку (≥65 років)*

Корекція дози пацієнтам літнього віку необхідна тільки у разі порушень функції нирок (див. розділ «Пацієнти з порушеннями функції нирок»).

*Пацієнти з порушеннями функції нирок*

Добову дозу леветирацетаму необхідно підбирати індивідуально.

Дорослим пацієнтам дозу препарату слід коригувати, як показано у таблиці 1. Для коригування дози необхідно визначити кліренс креатиніну (КК) пацієнта у мл/хв.

У дорослих та підлітків з масою тіла 50 кг та більше КК в мл/хв можна розрахувати за рівнем креатиніну у сироватці крові (мг/дл) за такою формулою:

$[140 - \text{вік (у роках)}] \times \text{маса тіла (кг)}$

$\text{КК (мл/хв)} \text{ -----} \times 0,85 \text{ (для жінок).}$

$72 \times \text{креатинін сироватки крові (мг/дл)}$

Потім КК відкоригувати відповідно до площі поверхні тіла (ППТ), як показано далі:

КК (мл/хв)

$$\text{КК (мл/хв/1,73м}^2) = \text{-----} \times 1,73.$$

ППТ пацієнта (м<sup>2</sup>)

Таблиця 1

Рекомендації щодо корекції дози для дорослих пацієнтів та підлітків з масою тіла 50 кг та більше із порушеннями функції нирок.

Ступінь тяжкості ниркової недостатності	Кліренс креатиніну, (мл/хв/1,73 м <sup>2</sup> )	Режим дозування
Нормальна функція нирок	≥80	від 500 до 1500 мг 2 рази на добу
Легкий ступінь	50-79	від 500 до 1000 мг 2 рази на добу
Середній ступінь	30-49	від 250 до 750 мг 2 рази на добу
Тяжкий ступінь	<30	від 250 до 500 мг 2 рази на добу
Термінальна стадія (пацієнти, які перебувають на діалізі <sup>(1)</sup> )	-	від 500 до 1000 мг 1 раз на добу <sup>(2)</sup>

<sup>(1)</sup>У перший день лікування рекомендується застосувати навантажувальну дозу леветирацетаму 750 мг.

<sup>(2)</sup>Після діалізу рекомендується застосувати додаткову дозу 250-500 мг.

Для дітей з нирковою недостатністю дозу леветирацетаму необхідно коригувати відповідно до ниркової функції, оскільки кліренс леветирацетаму пов'язаний із нирковою функцією. Ця рекомендація ґрунтується на дослідженні за участю дорослих пацієнтів із порушеннями ниркової функції.

Для підлітків, дітей та немовлят КК у мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> можна розрахувати за рівнем креатиніну у сироватці (мг/дл), застосовуючи таку формулу (формула Шварца):

$$\text{Зріст (см)} \times ks$$

$$\text{КК (мл/хв/1,73 м}^2) = \text{-----} .$$

креатинін сироватки крові (мг/дл)

У доношених немовлят віком до 1 року ks = 0,45; у дітей віком до 13 років та підлітків-дівчаток ks 0,55; у підлітків-хлопців ks = 0,7.

Таблиця 2

Рекомендації щодо корекції дози для немовлят, дітей та підлітків з масою тіла менше 50 кг із порушеннями функції нирок.

Ступінь тяжкості ниркової недостатності	Кліренс креатиніну (мл/хв/1,73 м <sup>2</sup> )	Доза та частота застосування <sup>(1)</sup>	
		Немовлята віком від 1 до < 6 місяців	Немовлята віком від 6 до 23 місяців, діти та підлітки з масою тіла менше 50 кг
Нормальна функція нирок	≥ 80	7-21 мг/кг (0,07-0,21 мл/кг) 2 рази на добу	10-30 мг/кг (0,1-0,3 мл/кг) 2 рази на добу
Легкий ступінь	50-79	7-14 мг/кг (0,07-0,14 мл/кг) 2 рази на добу	10-20 мг/кг (0,1-0,2 мл/кг) 2 рази на добу
Середній ступінь	30-49	3,5-10,5 мг/кг (0,035-0,105 мл/кг) 2 рази на добу	5-15 мг/кг (0,05-0,15 мл/кг) 2 рази на добу
Тяжкий ступінь	< 30	3,5-7 мг/кг (0,035- 0,07 мл/кг) 2 рази на добу	5-10 мг/кг (0,05-0,1 мл/кг) 2 рази на добу
Термінальна стадія (пацієнти, які перебувають на діалізі) -		7-14 мг/кг (0,07- 0,14 мл/кг) 1 раз на добу <sup>(2) (4)</sup>	10-20 мг/кг (0,1-0,2 мл/кг) 1 раз на добу <sup>(3) (5)</sup>

<sup>(1)</sup> Для дозування до 250 мг, для доз, не кратних 250 мг, коли рекомендоване дозування неможливо отримати прийомом декількох таблеток, а також для пацієнтів, які не можуть проковтнути таблетки, слід застосовувати леветирацетам, розчин оральний.

<sup>(2)</sup> У перший день лікування рекомендується застосувати навантажувальну дозу леветирацетаму 10,5 мг/кг (0,105 мл/кг).

<sup>(3)</sup> У перший день лікування рекомендується застосувати навантажувальну дозу леветирацетаму 15 мг/кг (0,15 мл/кг).

<sup>(4)</sup> Після діалізу рекомендується застосувати додаткову дозу 3,5-7 мг/кг (0,035-0,07 мл/кг).

<sup>(5)</sup> Після діалізу рекомендується застосувати додаткову дозу 5-10 мг/кг (0,05-0,1 мл/кг).

### *Пацієнти з порушеннями функції печінки*

Корекція дози не потрібна для пацієнтів зі слабким та помірним порушенням функції печінки. У пацієнтів із тяжкими порушеннями функції печінки кліренс креатиніну може не повною мірою відображати ступінь ниркової недостатності. Тому пацієнтам із кліренсом креатиніну < 60 мл/хв/1,73м<sup>2</sup> добову підтримуючу дозу рекомендовано зменшити на 50 %.

### *Діти*

Лікар повинен призначати найбільш відповідну лікарську форму, дозування і форму випуску залежно від віку, маси тіла і дози.

Немовлятам та дітям віком до 6 років бажано застосовувати леветирацетам у формі розчину орального. Крім того, наявні дозування таблеток не підходять для початкового лікування дітей з масою тіла до 25 кг, для пацієнтів, які не можуть проковтнути таблетки, або для застосування доз до 250 мг. У цих випадках слід застосовувати леветирацетам у формі розчину орального.

### *Моноterapia*

Безпека та ефективність застосування леветирацетаму як монотерапії дітям і підліткам до 16 років не встановлені.

Дані відсутні.

*Підлітки (віком 16-17 років) із масою тіла від 50 кг із парціальними нападами з вторинною генералізацією або без такої, у яких вперше діагностовано епілепсію*

Див. вище розділ «Дорослі ( $\geq 18$  років) та підлітки (12-17 років) з масою тіла від 50 кг».

*Додаткова терапія для немовлят віком 6-23 місяці, дітей (2-11 років) та підлітків (12-17 років) з масою тіла менше 50 кг*

Початкова терапевтична доза становить 10 мг/кг 2 рази на добу.

Залежно від клінічної відповіді та переносимості дозу можна збільшувати до 30 мг/кг 2 рази на добу. Дозу не можна збільшувати або зменшувати більше ніж на 10 мг/кг 2 рази на добу кожні 2 тижні. Слід застосовувати найменшу ефективну дозу при усіх показаннях.

Дітям з масою тіла 50 кг та більше застосовувати ті самі дози, що і дорослим, для усіх показань.

Інформацію щодо застосування при усіх показаннях див. вище у розділі «Дорослі ( $\geq 18$  років) та підлітки (12-17 років) з масою тіла від 50 кг».

Таблиця 3

Рекомендовані дози для немовлят віком від 6 місяців, дітей та підлітків:

Маса тіла	Початкова доза - 10 мг/кг 2 рази на добу	Максимальна доза - 30 мг/кг 2 рази на добу
6 кг <sup>(1)</sup>	60 мг (0,6 мл) двічі на добу	180 мг (1,8 мл) двічі на добу
10 кг <sup>(1)</sup>	100 мг (1 мл) 2 рази на добу	300 мг (3 мл) 2 рази на добу
15 кг <sup>(1)</sup>	150 мг (1,5 мл) 2 рази на добу	450 мг (4,5 мл) 2 рази на добу
20 кг <sup>(1)</sup>	200 мг (2 мл) 2 рази на добу	600 мг (6 мл) 2 рази на добу
25 кг	250 мг 2 рази на добу	750 мг 2 рази на добу
Від 50 кг <sup>(2)</sup>	500 мг 2 рази на добу	1500 мг 2 рази на добу

<sup>(1)</sup> Дітям з масою тіла 25 кг або менше лікування слід розпочати леветирацетамом, 100 мг/мл, розчин оральний.

<sup>(2)</sup> Дітям з масою тіла 50 кг та більше застосовувати ті самі дози, що і дорослим.

*Немовлята віком від 1 до < 6 місяців*

Початкова терапевтична доза становить 7 мг/кг 2 рази на добу.

Залежно від клінічної відповіді та переносимості дозу можна збільшувати до 21 мг/кг 2 рази на добу. Дозу не можна збільшувати або зменшувати більше ніж на 7 мг/кг 2 рази на добу кожні 2 тижні. Слід застосовувати найменшу ефективну дозу.

Немовлятам лікування слід розпочати препаратом Левіцитам, 100мг/мл, розчин оральний.

Таблиця 4

Дози, рекомендовані для немовлят віком від 1 до 6 місяців:

Маса тіла	Початкова доза - 7 мг/кг 2 рази на добу	Максимальна доза - 21 мг/кг 2 рази на добу
4 кг	28 мг (0,3 мл) двічі на добу	84 мг (0,85 мл) двічі на добу
5 кг	35 мг (0,35 мл) двічі на добу	105 мг (1,05 мл) двічі на добу
7 кг	49 мг (0,5 мл) 2 рази на добу	147 мг (1,5 мл) 2 рази на добу

*Спосіб застосування розчину орального*

Дозування здійснюють за допомогою мірного шприца, що додається в упаковці.

Шприц номінальної ємкості 10 мл (відповідає 1000 мг леветирацетаму) з поділкою 0,25 мл (відповідає 25 мг). Відміряну дозу розводять у стакані води (200 мл) або в пляшечці для годування.

*Інструкція з дозування розчину за допомогою мірного шприца:*

- Відкрити флакон, натиснувши на ковпачок і повернувши його проти годинникової стрілки (рис. 1).
- Вставити перехідник для шприца у шийку флакона. Переконайтеся в тому, що він надійно закріплений, після чого вставити шприц у перехідник (рис. 2).
- Перевернути флакон дном догори (рис. 3).
- Набрати у шприц невелику кількість розчину, потягнувши поршень вниз (рис. 4), потім натиснути на поршень, щоб видалити бульбашки повітря (рис. 5).
- Наповнити шприц розчином, потягнувши поршень до поділки, що відповідає необхідній кількості розчину, призначений лікарем (рис. 6).
- Перевернути флакон дном донизу. Вийняти шприц з перехідника.
- Ввести вміст шприца у стакан з водою або пляшку для годування, натиснувши на поршень до упору (рис. 7).
- Випити повністю вміст стакану.
- Закрити флакон пластиковим ковпачком.
- Промити шприц водою (рис. 8).

## *Діти.*

У цій лікарській формі препарат призначений для застосування дітям віком від 1 місяця. Лікар проводить підбір оптимальної лікарської форми, сили дії залежно від віку, маси тіла та дози. Препарат не рекомендований для застосування дітям віком до 1 місяця у зв'язку з відсутністю даних щодо безпеки та ефективності такого застосування. Необхідно мати на увазі, що не можна застосовувати препарат у формі таблеток для початкового лікування дітей з масою тіла нижче 25 кг у випадках призначення високих доз; у пацієнтів, які не можуть ковтати таблетки; для застосування у дозах, нижче 250 мг; у таких випадках необхідно застосовувати у формі розчину для перорального застосування.

Безпека та ефективність застосування препарату як монотерапія для дітей віком до 16 років не вивчалися.

## **Передозування.**

*Симптоми.* При передозуванні леветирацетамом спостерігалися сонливість, збудження, агресія, пригнічення дихання, сплутаність свідомості, кома.

*Лікування.* У випадку гострого передозування необхідно промити шлунок або викликати блювання. Специфічного антидоту немає. При необхідності проводять симптоматичне лікування в умовах стаціонару з використанням гемодіалізу (виводиться до 60 % леветирацетаму та 74 % основного метаболіту).

## **Побічні реакції.**

До найчастіших побічних реакцій при застосуванні леветирацетаму належать назофарингіт, сонливість, головний біль, підвищена втомлюваність та запаморочення. Профіль побічних явищ, що наводиться, ґрунтується на узагальнюючому аналізі даних плацебо-контрольованих клінічних випробувань, у яких загалом взяли участь 3416 пацієнтів, які отримували леветирацетам. Ці дані доповнюються використанням леветирацетаму у відповідних розширених відкритих дослідженнях, а також постмаркетинговим досвідом. Профіль безпеки леветирацетаму зазвичай схожий за віковими групами (дорослі та діти) щодо встановлених показань епілепсії.

Побічні реакції, про які повідомлялось у клінічних дослідженнях (стосовно дорослих, підлітків, дітей і немовлят віком від 1 місяця) і протягом постмаркетингового періоду, зазначені нижче за класифікацією органів та систем із зазначенням їх частоти: дуже часто ( $\geq 1/10$ ); часто ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); нечасто ( $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ); рідко ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1000$ ); дуже рідко ( $< 1/10\ 000$ ).

*Інфекції та інвазії:* дуже часто – назофарингіт; рідко – інфекції.

*З боку системи крові:* нечасто – тромбоцитопенія, лейкопенія; рідко – нейтропенія, панцитопенія, агранулоцитоз.

*З боку імунної системи:* рідко – реакція на лікарський засіб з еозинофілією та системними сиптомами (DRESS-синдром), гіперчутливість (включаючи ангіоневротичний набряк і анафілаксію).

*Розлади харчування та обміну речовин:* часто – анорексія; нечасто – збільшення маси тіла, зменшення маси тіла; рідко – гіпонатріємія.

*З боку психіки:* часто – депресія, ворожість, агресія, тривожність, безсоння, дратівливість, нервозність; нечасто – спроби суїциду та суїцидальні думки, психотичні розлади, аномальна поведінка, галюцинації, гнів, сплутаність свідомості, панічні атаки, емоційна лабільність/зміни настрою, збудження; рідко – суїцид, розлади особистості, аномальні думки, делірій; дуже рідко – obsесивно-компульсивний розлад\*\*.

*З боку нервової системи:* дуже часто – сонливість, головний біль; часто – судоми, порушення рівноваги, запаморочення, летаргія, тремор; нечасто – амнезія, порушення пам'яті, атаксія, порушення координації, парестезія, розлади уваги; рідко – гіперкінезія, хореоатетоз, дискінезія, порушення ходи, енцефалопатія, посилення судом, злаякісний нейролептичний синдром.

*З боку органів зору:* нечасто – диплопія, розмитість зору.

*З боку органів слуху та рівноваги:* часто – вертиго.

*З боку серця:* рідко – подовження інтервалу QT на ЕКГ.

*З боку органів дихання, грудної клітки та середостіння:* часто – кашель.

*З боку травної системи:* часто – біль у животі, діарея, диспепсія, нудота, блювання; рідко – панкреатит.

*З боку гепатобіліарної системи:* нечасто – відхилення від норми результатів печінкових проб; рідко – гепатит, печінкова недостатність.

*З боку нирок і сечовидільної системи:* рідко – гостре ураження нирок.

*З боку шкіри та підшкірної клітковини:* часто – висипання; нечасто – екзема, свербіж, алопеція; рідко – токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса-Джонсона, мультиформна еритема.

*З боку скелетної мускулатури та сполучної тканини:* нечасто – міалгія, м'язова слабкість; рідко – рабдоміоліз і підвищення рівня креатинфосфокінази в крові\*.

*Загальні розлади:* часто – астенія, втома.

*Травми, отруєння та процедурні ускладнення:* нечасто – травми.

\* Поширеність значущо вища у японців порівняно з пацієнтами не японського походження.

\*\* Під час постмаркетингового нагляду дуже рідкісні випадки розвитку obsесивно-компульсивних розладів (ОКР) спостерігали у пацієнтів з ОКР або психічними порушеннями в анамнезі.

*Опис окремих побічних реакцій.*

Ризик анорексії зростає при одночасному застосуванні леветирацетаму з топірамамом. При проявах алопеції у деяких випадках відзначалося відновлення волосяного покриву після

припинення застосування леветирацетаму.

При проявах панцитопенії у деяких випадках спостерігалось пригнічення кісткового мозку.

Випадки енцефалопатії звичайно виникали на початку лікування (від декількох днів до кількох місяців) і були оборотними після припинення лікування.

*Діти.*

Відомо, що загалом 190 пацієнтів віком від 1 місяця до 4 років отримували лікування леветирацетамом у ході плацебо-контрольованих та відкритих додаткових досліджень. 60 із цих пацієнтів отримували лікування леветирацетамом у ході плацебо-контрольованих досліджень. Загалом 645 пацієнтів віком 4-16 років отримували лікування леветирацетамом у ході плацебо-контрольованих і відкритих додаткових досліджень. 233 з цих пацієнтів отримували лікування леветирацетамом у ході плацебо-контрольованих досліджень. В обох зазначених вікових групах ці дані доповнені даними щодо застосування леветирацетаму у післяреєстраційний період.

Відомо, що у процесі післяреєстраційного дослідження безпеки лікування препаратом отримували немовлята віком до 12 місяців. Нових даних з безпеки щодо застосування леветирацетаму немовлятам з епілепсією віком до 12 місяців отримано не було.

Профіль побічних реакцій леветирацетаму загалом схожий у різних вікових групах та при всіх затверджених показаннях епілепсії. Результати щодо безпеки застосування препарату дітям, отримані у процесі плацебо-контрольованих клінічних досліджень, відповідали профілю безпеки леветирацетаму у дорослих, окрім побічних реакцій з боку поведінки та психіки, які у дітей були більш частими, ніж у дорослих. У дітей та підлітків віком від 4 до 16 років блювання (дуже часто, 11,2 %), збудженість (часто, 3,4 %), зміна настрою (часто, 2,1 %), афективна лабільність (часто, 1,7 %), агресія (часто, 8,2 %), аномальна поведінка (часто, 5,6 %) і летаргія (часто, 3,9 %) спостерігалися з більшою частотою, ніж в інших вікових групах або у загальному профілі з безпеки. У немовлят і дітей віком від 1 місяця до 4 років дратівливість (дуже часто, 11,7 %) та порушення координації (часто, 3,3 %) спостерігалися з більшою частотою, ніж в інших вікових групах або у загальному профілі безпеки.

Повідомлялося, що у подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні з безпеки для дітей, яке проводилося з метою довести не нижчу ефективність препарату порівняно з активним контролем, оцінювали вплив леветирацетаму на когнітивні та нейропсихологічні показники у дітей віком від 4 до 16 років з парціальними нападами. Леветирацетам не відрізнявся (не був менш ефективним) від плацебо щодо зміни від вихідного рівня уваги і пам'яті. Результати, пов'язані з поведінковими та емоційними функціями, вказували на погіршення у пацієнтів, яких лікували леветирацетамом, агресивної поведінки, що визначалася стандартизовано і систематично, з використанням валідизованих засобів (CBCL – Achenbach Child Behavior Checklist – Контрольний список дитячої поведінки Ахенбаха). Однак у пацієнтів, які отримували леветирацетам у процесі довгострокового відкритого дослідження подальшого спостереження, у середньому не спостерігалось погіршення поведінкових та емоційних функцій; зокрема показники агресивної поведінки не були гіршими за вихідний рівень.

**Термін придатності.** 3 роки.

Термін придатності після першого відкриття флакона – 7 місяців.



**Умови зберігання.** Зберігати в оригінальній упаковці, у недоступному для дітей місці, при температурі не вище 25 °С.

**Упаковка.** По 300 мл у флаконі №1, у комплекті з мірним пластиковим шприцом в картонній пачці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.** Блуфарма - Індустрія Фармасьютіка, С.А.

**Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.**

С. Мартінью ду Бішпу, Коїмбра, 3045-016, Португалія.

**Заявник.** ТОВ «Асіно Україна».

**Місцезнаходження заявника.** Україна, 03124, м. Київ, бульвар Вацлава Гавела, 8.

*У разі виникнення побічних реакцій або запитань щодо безпеки та ефективності застосування лікарського засобу, просимо звертатися до відділу фармаконагляду ТОВ «АСІНО УКРАЇНА» за адресою: бульвар Вацлава Гавела, 8, м. Київ, 03124, тел/факс: 38 044 281 2333.*