

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу
ЛЕВІНОРИН
(LEVINORIN)

Склад:

діюча речовина: levetiracetam;

1 таблетка містить леветирацетаму 250 мг, 500 мг або 1000 мг;

допоміжні речовини: повідон, целюлоза мікрокристалічна, натрію кроскармелоза, кросповідон, кремнію діоксид колоїдний безводний, тальк, магнію стеарат;

плівкова оболонка:

таблетки 250 мг: гіпромелоза, гідроксипропілцелюлоза, макрогол, титану діоксид (E 171), індигокармін (E 132), тальк;

таблетки 500 мг: гіпромелоза, гідроксипропілцелюлоза, макрогол, титану діоксид (E 171), заліза оксид жовтий (E 172), тальк;

таблетки 1000 мг: гіпромелоза, гідроксипропілцелюлоза, макрогол, титану діоксид (E 171), тальк.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості:

таблетки 250 мг: світло-блакитні, овальні, двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з розподільною рисою з обох боків, тисненням **LVT / 250** з одного боку;

таблетки 500 мг: жовті, овальні, двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з розподільною рисою з обох боків, тисненням **LVT / 500** з одного боку;

таблетки 1000 мг: білі, овальні, двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з розподільною рисою з обох боків, тисненням **LVT / 1000** з одного боку.

Фармакотерапевтична група. Протиепілептичні засоби. Леветирацетам.

Код АТХ N03AX14.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Діюча речовина леветирацетам є похідною піролідону (S-енантіомер α -етил-2-оксо-1-піролідін - ацетаміду), хімічно не спорідненою з існуючими протиепілептичними діючими речовинами.

Механізм дії

Механізм дії леветирацетаму досі повністю не пояснений, але він відрізняється від механізму дії існуючих протиепілептичних засобів. Експерименти *in vitro* та *in vivo* дають можливість припускати, що леветирацетам не впливає на основну групу характеристик та на нормальну нейропередачу.

Дослідження *in vitro* виявляють, що леветирацетам впливає на внутрішньонейронний рівень Ca^{2+} шляхом часткового інгібування току Ca^{2+} N-типу та шляхом скорочення вивільнення Ca^{2+} з внутрішньонейронних каналів. Крім того, він частково має зворотну дію на зниження ГАМК- та гліцин-керованих токів, індукованих цинком і бета-карболоїнами. Під час досліджень *in vitro* леветирацетам виявив здатність поєднуватися зі специфічними ділянками мозкової тканини гризунів. Ця ділянка зв'язування є синаптичним везикулярним протеїном 2A, який вважається задіяним у злитті везикул та в екзоцитозі нейромедіаторів. Леветирацетам та споріднені аналоги виявляють упорядкованість афінності для зв'язування з синаптичним везикулярним протеїном 2A, що корелює з їх протисудомною дією на аудіогенній моделі епілепсії на мишах. Це дає можливість припускати, що взаємодія леветирацетаму із синаптичним везикулярним протеїном 2A, сприяє протиепілептичній дії лікарського засобу.

Фармакодинамічні ефекти

Леветирацетам індукує протисудомну дію у широкому діапазоні тваринних моделей парціальних та первинно генералізованих судом без просудомного ефекту. Первинний метаболіт є неактивним.

У людини активність препарату як при парціальній, так і при генералізованій формі епілепсії (епілептиформний розряд/фотопароксизмальна відповідь) підтвердила наявність широкого спектра фармакологічного профілю леветирацетаму.

Клінічна ефективність і безпека

Додаткова терапія при лікуванні нападів парціальних судом із вторинною генералізацією або без такої у дорослих, та дітей віком від 1 місяця, хворих на епілепсію

У дорослих леветирацетам під час 3 подвійних сліпих плацебо-контрольованих досліджень із застосуванням 1000 мг, 2000 мг або 3000 мг/добу із розподілом на 2 дози із тривалістю лікування до 18 тижнів продемонстрував ефективність. У сукупному аналізі відсоток пацієнтів, в яких було досягнуто скорочення на 50% або більше в порівнянні з вихідними показниками кількості нападів парціальних судом на тиждень при стабільній дозі (12/14 тижнів) становив 27,7%, 31,6% та 41,3% в разі застосування 1000, 2000 та 3000 мг леветирацетаму відповідно та 12,6% пацієнтів, які приймали плацебо.

Діти

У дітей (від 4 до 16 років) ефективність леветирацетаму була встановлена в межах подвійного сліпого плацебо-контрольованого дослідження, до якого були залучені 198 пацієнтів, тривалість лікування становила 14 тижнів. Протягом цього дослідження пацієнти приймали леветирацетам у вигляді фіксованої дози 60 мг/кг/добу (із розподілом двічі на день). У 44,6% пацієнтів, які проходили лікування із застосуванням леветирацетаму, та у 19,6% пацієнтів, які приймали плацебо, спостерігалось зниження кількості нападів парціальних судом на тиждень у порівнянні з вихідними

показниками. У разі подовження довготривалого лікування 11,4% пацієнтів не мали нападів судом щонайменше протягом 6 місяців, 7,2% пацієнтів не мали нападів судом щонайменше протягом 1 року.

Моноterapia при лікуванні нападів парціальних судом із вторинною генералізацією або без такої у пацієнтів віком від 16 років із уперше виявленою епілепсією

Ефективність застосування леветирацетаму у вигляді монотерапії була встановлена під час подвійного сліпого дослідження з паралельними групами з не меншою ефективністю із порівнянням із карбамазепіном з контрольованим вивільненням (КВ) за участю 576 пацієнтів віком від 16 років із нещодавно встановленим діагнозом епілепсії. Пацієнти мали тільки неспровоковані парціальні судоми або генералізовані тоніко-клонічні судоми. Пацієнти були відібрані шляхом рандомізації для прийому карбамазепіну з КВ 400–1200 мг/добу або леветирацетаму 1000–3000 мг/добу; лікування тривало до 121 тижня залежно від відповіді. У 73,0% пацієнтів, які проходили лікування із застосуванням леветирацетаму, був досягнений результат – відсутність судом протягом шести місяців, а у 72,8% пацієнтів, які приймали карбамазепін з КВ, скоригована абсолютна різниця між лікуванням становила 0,2% (95% ДІ:– 7,8 8,2). Більше ніж у половини пацієнтів не спостерігалось судом протягом 12 місяців (56,6% та 58,5% пацієнтів, які приймали леветирацетам та карбамазепін з КВ відповідно).

Протягом дослідження, яке відображало клінічну практику, одночасна терапія з використанням протиепілептичних засобів могла бути відмінена в обмеженої кількості пацієнтів, в яких спостерігалася відповідь на допоміжну терапію (36 дорослих пацієнтів з 69).

Додаткова терапія при лікуванні міоклонічних судом у дорослих та дітей віком від 12 років, хворих на ювенільну міоклонічну епілепсію

Ефективність леветирацетаму була встановлена під час подвійного сліпого плацебо-контрольованого дослідження тривалістю 16 тижнів за участю пацієнтів віком від 12 років які страждали на ідіопатичну генералізовану епілепсію з міоклонічними судомами при різних синдромах. Більшість пацієнтів надійшли з ювенільну міоклонічною епілепсією. Під час цього дослідження леветирацетам в дозі 3000 мг/добу застосовували за 2 прийоми. У 58,3% пацієнтів, які приймали леветирацетам, та у 23,3% пацієнтів, які приймали плацебо, спостерігалось зменшення щонайменше на 50% кількості днів на тиждень, коли в них спостерігалися міоклонічні судоми. У разі подовження довготривалого лікування у 28,6% пацієнтів не було міоклонічних судом щонайменше протягом 6 місяців, а у 21,0% пацієнтів не було міоклонічних судом щонайменше протягом 1 року.

Допоміжна терапія при лікуванні первинних генералізованих тоніко-клонічних судом у дорослих та дітей віком від 12 років з ідіопатичною генералізованою епілепсією

Ефективність леветирацетаму була встановлена протягом 24-тижневого подвійного сліпого плацебо-контрольованого дослідження, в якому брали участь дорослі, та діти з ідіопатичною генералізованою епілепсією з первинними генералізованими тоніко-клонічними (ПГТК) судомами при різних синдромах (ювенільна міоклонічна епілепсія, ювенільна абсансна епілепсія, дитяча

абсансна епілепсія або епілепсія з розвиненим судомним нападом при прокиданні). У межах цього дослідження доза леветирацетаму становила 3000 мг/добу для дорослих та підлітків або 60 мг/кг/добу для дітей, яку розподіляють на 2 прийоми. У 72,2% пацієнтів, які приймали леветирацетам, та у 45,2% пацієнтів, які приймали плацебо, спостерігалось зниження кількості ПГТК судом на тиждень на 50% або вище. У разі подовження тривалості лікування у 47,4% пацієнтів не було тоніко-клонічних судом щонайменше протягом 6 місяців, а у 31,5% пацієнтів не було тоніко-клонічних судом щонайменше протягом 1 року.

Фармакокінетика.

Леветирацетам є високорозчинною проникною сполукою. Фармакокінетичний профіль є лінійним з низькою індивідуальною варіабельністю. Змін у кліренсі після багаторазового прийому препарату не спостерігається. Доказів наявності релевантних змін, пов'язаних зі статтю, расою або з добовим циклом, немає. Фармакокінетичний профіль є порівняним у здорових волонтерів та у пацієнтів, хворих на епілепсію.

У зв'язку з повною та лінійною абсорбцією рівень концентрації в плазмі можна прогнозувати залежно від пероральної дози леветирацетаму, вираженої в мг/кг маси тіла. Таким чином, необхідності в проведенні моніторингу рівня концентрації леветирацетаму в плазмі немає.

Значна кореляція між концентрацією в слині та в плазмі була виявлена у дорослих та дітей (показник концентрації в плазмі/слині перебував у діапазоні від 1 до 1,7 після прийому таблеток для перорального застосування та через 4 години після прийому препарату у вигляді розчину для перорального застосування).

Дорослі та діти

Абсорбція

Леветирацетам швидко абсорбується після перорального прийому. Абсолютна пероральна біодоступність наближається до 100%.

Пікова концентрація в плазмі (C_{max}) досягається через 1,3 години після прийому дози препарату. Стабільний стан досягається через два дні після прийому препарату два рази на добу.

Пікова концентрація (C_{max}) зазвичай становить 31 та 43 мкг/мл після прийому одноразової дози 1000 мг та після багаторазового прийому дози 1000 мг двічі на добу відповідно.

Абсорбція не залежить від дози та прийому їжі.

Розподіл

Доступних даних про розподіл у тканинах людини немає.

Ані леветирацетам, ані його первинний метаболіт не демонструють значного з'єднання з білками плазми (< 10 %).

Об'єм розподілу леветирацетаму становить приблизно від 0,5 до 0,7 л/кг, що наближається до загального об'єму води в організмі.

Біотрансформація

Леветирацетам не метаболізується екстенсивно в організмі людини. Основним метаболічним шляхом (24% дози) є ферментний гідроліз ацетамідної групи. Утворення первинного метаболіту *ucb L057* не підтримується ізоформами цитохрому печінки P450. Гідроліз ацетамідної групи був вимірюваним у великій кількості тканин, включаючи клітини крові. Метаболіт *ucb L057* є фармакологічно неактивним.

Були також ідентифіковані два вторинні метаболіти. Один з них був отриманий шляхом гідроксилування піролідонowego кільця (1,6% дози), а другий – шляхом відкриття піролідонowego кільця (0,9% дози). Інші неідентифіковані компоненти становили тільки 0,6% дози.

Енантіометричне перетворення не було підтверджене *in vivo* ні для леветирацетаму, ні для його первинного метаболіту.

In vitro леветирацетам та його первинний метаболіт не виявили інгібування основних ізоформ цитохрому печінки людини P450 (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 та 1A2), глюкуронілтрансферази (UGT1A1 та UGT1A6) та активності епоксидної гідроксилази. Крім того, леветирацетам не впливає на глюкуронізацію вальпроєвої кислоти *in vitro*.

В культурі гепатоцитів людини леветирацетам виявив незначний вплив або відсутність впливу на CYP1A2, SULT1E1 або UGT1A1. Леветирацетам викликав незначне індукування CYP2B6 та CYP3A4. Дані про взаємодію з пероральними контрацептивами, дигоксином та варфарином *in vitro* та *in vivo* вказують на те, що *in vivo* не очікується значного індукування ферментів. Таким чином, взаємодія леветирацетаму з іншими речовинами є малоімовірною.

Виведення

Період напіввиведення з плазми у дорослих становив 7 ± 1 год та не змінювався залежно від дози, шляху застосування або від кількості прийомів. Середній загальний кліренс становив 0,96 мл/хв/кг.

У середньому 95% дози виводилося із сечею (близько 93% дози виводилося протягом 48 годин). Виведення з випорожненнями становило лише 0,3% дози.

Кумулятивне виведення із сечею леветирацетаму та його первинного метаболіту становило 66% та 24% дози відповідно протягом 48 годин.

Нирковий кліренс леветирацетаму та *ucb L057* становить 0,6 та 4,2 мл/хв/кг відповідно, що вказує на те, що леветирацетам виводиться з організму шляхом клубочкової фільтрації із наступною канальцевою реабсорбцією, та що первинний метаболіт також виводиться шляхом активної канальцевої секреції, окрім клубочкової фільтрації.

Виведення леветирацетаму корелює з кліренсом креатиніну.

Пацієнти літнього віку

У пацієнтів похилого віку період напіввиведення збільшується приблизно на 40% (від 10 до 11 годин). Це пов'язано зі зниженням функції нирок у цієї групи пацієнтів.

Порушення функції нирок

Видимий кліренс з організму як леветирацетаму, так і його первинного метаболіту, корелює з кліренсом креатиніну. Таким чином, рекомендовано коригувати щоденну підтримувальну дозу леветирацетаму, виходячи з кліренсу креатиніну у пацієнтів із порушенням функції нирок середнього та тяжкого ступеня.

У стані анурії на термінальній стадії захворювання у дорослих період напіввиведення становив близько 25 та 3,1 години під час діалізу та між сеансами діалізу відповідно.

Фракційне виведення леветирацетаму становило 51% протягом типової 4-годинної процедури діалізу.

Порушення функції печінки

В пацієнтів із порушенням функції печінки слабкого та середнього ступеня не спостерігалось релевантних змін у кліренсі леветирацетаму. У більшості індивідумів із порушенням функції печінки тяжкого ступеня кліренс леветирацетаму знижувався більше ніж на 50% у зв'язку з одночасним порушенням функції нирок.

Діти (від 4 до 12 років)

Після прийому одноразової дози препарату перорально (20 мг/кг) дітьми, хворими на епілепсію (віком від 6 до 12 років), період напіввиведення леветирацетаму становив 6 год. Видимий кліренс, скоригований відповідно до маси тіла, був приблизно на 30% вище, ніж у дорослих, хворих на епілепсію.

Після багаторазового прийому препарату перорально (від 20 до 60 мг/кг/добу) дітьми, хворими на епілепсію (віком від 4 до 12 років), леветирацетам швидко абсорбувався. Пікова концентрація в плазмі спостерігалася через 0,5–1,0 год після прийому препарату. Лінійне збільшення та збільшення пропорційно дозі спостерігалось у пікових концентраціях в плазмі та у площі під кривою AUC. Період напіввиведення становив приблизно 5 годин. Видимий кліренс з організму становив 1,1 мл/хв/кг.

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 6 років, хворих на епілепсію;
- міоклонічних судом у дорослих і підлітків 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.

Гіперчутливість до леветирацетаму, до інших похідних піролідону або до будь-якої допоміжної речовини.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Протиепілептичні лікарські засоби

Домаркетингові дані клінічних досліджень, проведених за участю дорослих, вказують на те, що леветирацетам не впливає на рівень концентрації в сироватці наявних протиепілептичних засобів (фенітоїну, карбамазепіну, вальпроєвої кислоти, фенobarбіталу, ламотриджину, габапентину та примідону) та на те, що протиепілептичні лікарські засоби не впливають на фармакокінетику леветирацетаму.

Також немає очевидних доказів клінічно значущої взаємодії лікарських засобів у дітей, які приймають леветирацетам у дозі до 60 мг/кг/добу.

Ретроспективна оцінка фармакокінетики взаємодії препаратів у дітей, хворих на епілепсію (від 4 до 17 років), підтвердила, що додаткова терапія леветирацетамом для перорального застосування не впливала на концентрацію в сироватці в стабільному стані в разі одночасного застосування карбамазепіну та вальпроату. Однак дані дають можливість передбачати, що кліренс леветирацетаму буде на 20% вище у дітей, які приймають фермент - індукуючі протиепілептичні лікарські засоби. Коригування дози не вимагається.

Пробенецид

Пробенецид (500 мг чотири рази на добу), блокуючи секрецію ниркових канальців, пригнічує нирковий кліренс первинного метаболіту леветирацетаму, але не самого леветирацетаму. Попри це концентрація цього метаболіту залишається низькою.

Метотрексат

Повідомлялось, що одночасне застосування леветирацетаму та метотрексату знижує кліренс метотрексату, що призводить до збільшення/продовження концентрації метотрексату в крові до потенційно токсичних рівнів. Рівні метотрексату та леветирацетаму в крові слід ретельно контролювати у пацієнтів, які одночасно приймають ці два лікарські засоби.

Пероральні контрацептиви та інші види фармакокінетичної взаємодії

Леветирацетам у дозі 1000 мг на добу не впливав на фармакокінетику пероральних контрацептивів (етинілестрадіол та левоноргестрел); ендокринні параметри (лютеїнізуючий гормон та прогестерон) залишалися без змін. Леветирацетам 2000 мг на добу не впливав на фармакокінетику дигоксину та варфарину; протромбіновий час не змінювався. Одночасний прийом дигоксину, пероральних контрацептивів та варфарину не впливав на фармакокінетику леветирацетаму.

Антациди

Доступних даних стосовно впливу антацидів на абсорбцію леветирацетаму немає.

Проносні засоби

В окремих випадках повідомлялося про зниження ефективності леветирацетаму в разі прийому осмотичного проносного макроголу одночасно з пероральною формою леветирацетаму. Таким чином, макрогол не слід приймати перорально протягом однієї години до та протягом однієї години після прийому леветирацетаму.

Їжа та алкоголь

Межі абсорбції леветирацетаму не змінювалися під впливом їжі, але показник абсорбції незначно змінювався.

Доступних даних стосовно взаємодії леветирацетаму з алкоголем немає.

Особливості застосування.

Припинення прийому

Відповідно до сучасної клінічної практики, у разі необхідності припинення прийому леветирацетаму рекомендовано робити це поступово (наприклад для дорослих та підлітків вагою більше 50 кг: зниження на 500 мг двічі на добу кожні два – чотири тижні; для дітей вагою до 50 кг: зниження дози не повинно перевищувати 10 мг/кг двічі на добу кожні два тижні).

Ниркова недостатність

У разі призначення леветирацетаму пацієнтам з порушенням функції нирок може бути необхідне коригування дози. У пацієнтів із порушенням функції нирок тяжкого ступеня рекомендовано проводити оцінку стану функції нирок перед призначенням дози.

Суїцид

Повідомлялося про випадки суїциду, спроби суїциду, суїцидальний настрій та поведінку, які спостерігалися у пацієнтів, котрі проходили лікування із застосуванням протиепілептичних препаратів (включаючи леветирацетам). Метааналіз рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень протиепілептичних лікарських засобів виявив деяке збільшення ризику суїцидального настрою та поведінки. Механізм цього ризику невідомий.

Таким чином, у пацієнтів слід проводити моніторинг на виявлення ознак депресії та/або суїцидального настрою та поведінки і призначати їм відповідне лікування. Пацієнтам (а також, особам, які доглядають за пацієнтами) слід рекомендувати звертатися за консультацією до лікаря в разі виникнення ознак депресії та/або суїцидального настрою або поведінки.

Діти

Лікарська форма у вигляді в таблеток не пристосована для прийому немовлятами та дітьми до 6 років.

Наявні дані щодо дітей не свідчать про вплив на ріст та статеве дозрівання. Однак, потенційний вплив на розумові здібності, ріст, ендокринну систему, статеве дозрівання в разі прийому препарату дітьми залишається невідомим.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Постмаркетингові дані декількох проспективних реєстрів вагітних охоплюють результати більше 1000 жінок, які застосовували монотерапію леветирацетамом протягом першого триместру вагітності. Загалом, ці дані не вказують на значне збільшення ризику уроджених вад розвитку. Терапія із застосуванням декількох протиепілептичних лікарських засобів пов'язана з вищим ризиком уроджених вад розвитку, ніж монотерапія, тому слід надати перевагу монотерапії. Дослідження на тваринах виявили репродуктивну токсичність.

Леветирацетам не рекомендований у період вагітності, окрім випадків абсолютної необхідності, а також жінкам дітородного віку, які не користуються засобами контрацепції. У період вагітності спостерігалось зниження концентрації леветирацетаму в плазмі. Це зниження є більш вираженим протягом третього триместру вагітності (до 60% вихідної концентрації до вагітності). Необхідно забезпечувати відповідне клінічне ведення вагітної жінки, яка проходить лікування із застосуванням леветирацетаму. Припинення лікування протиепілептичними засобами може призвести до загострення захворювання, що може бути шкідливим для матері та для плода.

Період лактації

Леветирацетам виділяється в грудне молоко людини. Таким чином, годування груддю не рекомендоване. Якщо лікування із застосуванням леветирацетаму є необхідним у період лактації, слід провести оцінку важливості годування груддю.

Фертильність

Під час досліджень на тваринах впливу на фертильність виявлено не було. Потенційний ризик для людини невідомий.

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

Досліджень впливу на здатність керувати автомобілем і працювати з механізмами не проводилося. У деяких пацієнтів може спостерігатися сонливість або інші симптоми, пов'язані із центральною нервовою системою, особливо на початку лікування або після збільшення дози. Пацієнтам рекомендовано уникати керування автомобілем або роботи з механізмами доти, доки їх стан не стабілізується.

Спосіб застосування та дози.

Дозування

Моноterapia для дорослих та підлітків від 16 років

Рекомендована початкова доза становить 250 мг двічі на добу, яку слід підвищити до початкової терапевтичної дози 500 мг двічі на добу через два тижні. Дозу можна надалі підвищувати на 250 мг двічі на добу кожні два тижні залежно від клінічної відповіді. Максимальна доза становить 1500 мг двічі на добу.

Додаткова терапия для дорослих (≥ 18 років) та підлітків (від 12 до 17 років), які мають вагу 50 кг або більше

Початкова терапевтична доза становить 500 мг двічі на добу. Із цієї дози можна починати на перший день лікування.

Залежно від клінічної відповіді та переносимості щоденну дозу можна збільшити до 1500 мг двічі на добу. Дозу можна змінювати, збільшуючи або зменшуючи на 500 мг двічі на добу кожні два тижні.

Особливі групи пацієнтів

Пацієнти літнього віку (від 65 років)

Пацієнтам літнього віку з відхиленнями у функції нирок рекомендоване коригування дози.

Порушення функції нирок

Щоденну дозу слід підбирати індивідуально залежно від стану функції нирок.

Для дорослих дозу коригують, як зазначено в таблиці нижче. Для застосування цієї таблиці дозування необхідно врахувати кліренс креатиніну (CL_{Cr}) в пацієнта в мл/хв. Для дорослих та підлітків вагою 50 кг або більше CL_{Cr} в мл/хв. можна врахувати, виходячи з визначення рівня креатиніну в сироватці (мг/дл), за такою формулою:

$$\text{CL}_{Cr} (\text{мл/хв}) = \frac{[140 - \text{вік (роки)}] \times \text{вага (кг)}}{72 \times \text{рівень креатиніну в сироватці (мг/дл)}} \quad (\times 0,85 \text{ для жінок}).$$

Потім CL_{Cr} коригується відповідно до площі поверхні тіла (ППТ) таким чином:

$$\text{CL}_{Cr} (\text{мл/хв}/1,73 \text{ м}^2) = \text{CL}_{Cr} (\text{мл/хв}) \times 1,73$$

ППТ пацієнтів (м2).

Коригування дози для дорослих та підлітків вагою 50 кг і більше, які мають порушення функції нирок

Ниркова функція	Кліренс креатиніну (мл/хв/1,73 м2)	Доза
Нормальна	> 80	Від 500 до 1500 мг двічі на добу
Порушення легкого ступеня	50-79	Від 500 до 1000 мг двічі на добу
Порушення середнього ступеня	30-49	Від 250 до 750 мг двічі на добу
Порушення тяжкого ступеня	< 30	Від 250 до 500 мг двічі на добу
Термінальна стадія ниркового захворювання в пацієнтів, які проходять діаліз (1)	—	Від 500 до 1000 мг один раз на добу (2)

(1) Рекомендована доза насичення 750 мг на перший день лікування леветирацетамом.

(2) Після діалізу рекомендована додаткова доза від 250 до 500 мг.

Для дітей з порушенням функції нирок потрібне коригування дози леветирацетаму відповідно до стану функції нирок, оскільки кліренс леветирацетаму пов'язаний із функцією нирок. Ця рекомендація базується на дослідженні за участю пацієнтів із порушенням функції нирок.

Для дітей CL_{Cr} у мл/хв/1,73 м2 можна вирахувати, виходячи з рівня креатиніну в сироватці (мг/дл), за такою формулою (формула Шварца):

$$\text{Зріст (см)} \times k_s$$

$$CL_{Cr} \text{ (мл/хв)} =$$

$$\text{Рівень креатиніну в сироватці (мг/дл)}$$

$k_s = 0,55$ у дітей до 13 років та у дівчаток- підлітків віком від 13 років;

$k_s = 0,7$ у хлопців-підлітків віком від 13 років.

Коригування дози для дітей вагою до 50 кг із порушенням функції нирок

Ниркова функція	Кліренс креатиніну (мл/хв/1,73 м2)	Доза (1)
		Діти від 6 років з вагою до 50 кг
Нормальна	> 80	Від 10 до 30 мг/кг двічі на добу

Порушення легкого ступеня	50-79	Від 10 до 20 мг/кг двічі на добу
Порушення середнього ступеня	30-49	Від 5 до 15 мг/кг двічі на добу
Порушення тяжкого ступеня	< 30	Від 5 до 10 мг/кг двічі на добу
Термінальна стадія ниркового захворювання в пацієнтів, які проходять діаліз	–	Від 10 до 20 мг/кг один раз на добу (1) (2)

(1) Доза насичення 15 мг/кг (0,15 мл/кг) рекомендована на перший день лікування леветирацетамом.

(2) Після діалізу рекомендована додаткова доза від 5 до 10 мг/кг (від 0,05 до 0,10 мл/кг).

Порушення функції печінки

Для пацієнтів з порушенням функції печінки від слабого до середнього ступеня немає необхідності в коригуванні дози. У пацієнтів з тяжким порушенням функції печінки кліренс креатиніну може не повною мірою відображати ступінь порушення функції нирок. Таким чином, рекомендоване зниження щоденної підтримувальної дози на 50%, коли кліренс креатиніну становить < 60 мл/хв/1,73 м².

Діти

Лікарська форма у вигляді таблеток не адаптована для дітей до 6 років. Для таких пацієнтів слід призначати леветирацетам у вигляді розчину для перорального застосування. Крім того, препарат в таблетках не підходить для застосування доз нижче 250 мг. В таких випадках, слід призначати розчин леветирацетаму для перорального застосування.

Монотерапія

Безпечність та ефективність леветирацетаму як монотерапії для дітей віком до 16 років монотерапії не встановлені.

Доступних даних немає.

Додаткова терапія для дітей віком від 6 до 17 років і вагою до 50кг

Початкова терапевтична доза становить 10 мг/кг двічі на добу.

Залежно від клінічної відповіді та переносимості, дозу можна збільшувати до 30 мг/кг двічі на добу. Збільшення або зменшення дози не повинно перевищувати 10 мг/кг двічі на добу кожні два тижні. Необхідно застосовувати найнижчу ефективну дозу.

Доза для дітей вагою 50 кг чи більше є такою самою, як для дорослих.

Дітям вагою 25 кг чи менше переважно слід призначати леветирацетам у вигляді розчину для перорального застосування в дозі 100 мг/мл.

Спосіб застосування

Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, необхідно приймати перорально, запиваючи достатньою кількістю води, під час їжі або між прийомами їжі. Добову дозу розподіляють на 2 прийоми.

Діти.

Препарат у вигляді таблеток придатний для застосування дітям віком від 6 років.

Передозування.

Симптоми

Сонливість, збудженість, агресія, пригніченість свідомості; пригніченість дихальної функції та кома.

Лікування

Після гострого передозування можна промити шлунок, викликати блювання. Специфічного антидоту для леветирацетаму немає. У разі передозування лікування повинно бути симптоматичним і може включати гемодіаліз. Ефективність виведення леветирацетаму становить 60%, для первинного метаболіту – 74%.

Побічні реакції.

Профіль небажаних ефектів, наведений нижче, базується на аналізі об'єднаних плацебо-контрольованих клінічних досліджень із вивченням всіх показань, в котрих загалом брали участь 3416 пацієнтів, які приймали леветирацетам. Ці дані доповнено результатами відповідних розширених досліджень з відкритою етикеткою, а також даними, отриманими у постмаркетинговий період. Небажані реакції, про які найчастіше повідомлялося, були такими: назофарингіт, сонливість, головний біль, стомлення та запаморочення. Профіль безпечності леветирацетаму загалом не відрізняється в різних вікових групах (дорослі та діти) та при різних показаннях.

Небажані реакції, про які повідомлялося протягом клінічних досліджень (дорослі, та діти віком від 1 місяця) та про які відомо з даних постмаркетингового періоду, наведені нижче в таблиці відповідно до органів та систем і за частотою. Частота визначається таким чином: дуже часті ($\geq 1/10$); часті (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасті (від $\geq 1/1000$ до $< 1/100$); поодинокі (від $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$) та рідкісні ($< 1/10000$).

Органи та системи MedDRA	Категорія частоти			
	Дуже часті	Часті	Нечасті	Поодинокі
Інфекції та інвазії	Назофарингіт			Інфекція
Порушення з боку кровоносної та			Тромбоцитопенія, лейкопенія	Панцитопенія, нейтропенія, агранулоцитоз

лімфатичної системи				
Порушення з боку імунної системи				Реакція на препарат у вигляді еозинофілії та системних симптомів (лікарський висип з еозинофілією та системними проявами)
Порушення з боку метаболізму та обміну поживних речовин		Анорексія	Зниження ваги, збільшення ваги	Гіпонатріємія
Порушення з боку психіки		Депресія, ворожість/агресія, занепокоєність, інсомнія, нервозність/дратівливість	Спроби суїциду, суїцидальний настрій, психотичні порушення, аномальна поведінка, галюцинації, злість, сплутаність свідомості, панічні атаки, афективна лабільність/зміни настрою, збудженість	Суїцид, розлад особистості, розлади мислення
Порушення з боку нервової системи	Сонливість, головний біль	Судоми, порушення рівноваги, запаморочення, апатія, тремор	Амнезія, погіршення пам'яті, порушення координації рухів/атаксія, парестезія, розлад уваги	Хореоатетоз, дискінезія, гіперкінезія
Порушення з боку органів зору			Диплопія, розмитість зору	
Порушення з боку органів слуху та вушного лабіринту		Вертиго		
Респіраторні, торакальні та		Кашель		

медіастинальні порушення				
Порушення з боку шлунково-кишкового тракту		Біль у животі, діарея, диспепсія, блювання, нудота		Панкреатит
Порушення з боку печінки та жовчного міхура			Відхилення в результатах печінкових проб	Печінкова недостатність, гепатит
Порушення з боку шкіри та підшкірної основи		Висип	Алопеція, екзема, свербіж	Токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса – Джонсона, мультиформна еритема
Порушення з боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини			Слабкість м'язів, міалгія	
Загальні порушення та реакції в місці введення		Астенія/ стомленість		
Поранення, отруєння та ускладнення, пов'язані з процедурою			Поранення	

Опис окремих небажаних реакцій

Ризик анорексії є вищим у разі одночасного застосування топірамату та леветирацетаму. У декількох випадках алопеції повернення до нормального стану спостерігалось після припинення прийому леветирацетаму.

У деяких випадках панцитопенії була встановлена супресія кісткового мозку.

Діти

Серед пацієнтів віком від 4 до 16 років усього 645 осіб проходили лікування леветирацетамом у межах плацебо-контрольованих досліджень і розширених досліджень із відкритою етикеткою. 223 із цих пацієнтів проходили лікування леветирацетамом у межах плацебо-контрольованих

досліджень. До цих даних додавалися дані постмаркетингового періоду застосування леветирацетаму.

Профіль небажаних явищ, пов'язаних із леветирацетамом, загалом у різних групах. Результати, пов'язані з безпечністю для дітей під час плацебо-контрольованих клінічних досліджень, були порівнянними з профілем безпечності леветирацетаму для дорослих, за винятком небажаних реакцій, пов'язаних із поведінкою, а також небажаних реакцій з боку психіки, які були більш поширеними у дітей, ніж у дорослих. У дітей віком від 4 до 16 років спостерігалися блювання (11,2%), збудженість (3,4%), зміни настрою (2,1%), афективну лабільність (1,7%), агресія (8,2%), відхилення в поведінці (5,6%) та апатичність (3,9%) частіше, ніж в інших вікових групах.

У межах подвійного сліпого плацебо-контрольованого дослідження спрямованого на вивчення безпечності препарату для дітей, проводилася оцінка впливу леветирацетаму на когнітивні та нейропсихологічні показники у дітей від 4 до 16 років із нападами парціальних судом. Леветирацетам не відрізнявся (не виявляв меншої ефективності) від плацебо щодо змін у порівнянні з вихідними показниками за шкалою «Увага та пам'ять – Лейтер Р», сумарного балу скринінгу пам'яті у популяції за протоколом. Поведінкова та емоційна функція погіршувалася у пацієнтів, які приймали леветирацетам, що проявлялося в агресивній поведінці. Однак, у пацієнтів, які приймали леветирацетам у межах довготривалого дослідження з відкритою етикеткою з відстеженням віддалених результатів, у середньому не спостерігалось погіршення поведінкової та емоційної функції; зокрема, показники агресивної поведінки не були гіршими за вихідні показники.

Рабдоміоліз

Пацієнти повинні перебувати під регулярним контролем лікаря. Якщо з'являються такі симптоми, як біль у м'язах, слабкість, підвищення рівня креатинкінази (креатинфосфокіназа), підвищення рівня міоглобіну в крові та сечі, застосування цього препарату потрібно припинити та вжити відповідних заходів.

Термін придатності. 2 роки

Умови зберігання. Спеціальні умови зберігання не вимагаються.

Зберігати в оригінальній упаковці.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

Таблетки по 250 мг та 1000 мг

По 10 таблеток у блістері по 3 блістери у картонній коробці.

Таблетки по 500 мг

По 10 таблеток у блістері по 3 або 6 блістерів у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Лек Фармацевтична компанія д.д./

Lek Pharmaceuticals d.d.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Веровшкова 57, Любляна 1526, Словенія/

Verovskova 57, Ljubljana 1526, Slovenia.