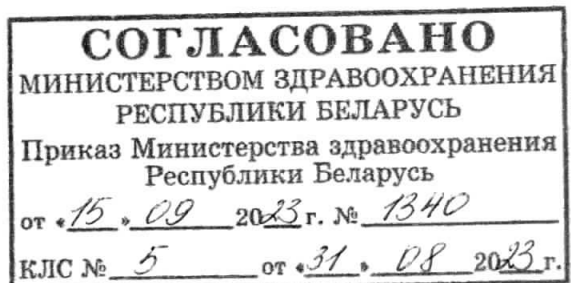


НД РБ  
9036 - 2021



## ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного средства

Левипил (Levipil)

**МНН:** леветирацетам (levetiracetam).

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

### Состав

В каждой таблетке Левипил 250 мг содержится: *активное вещество:* леветирацетам - 250 мг;

*вспомогательные вещества:* крахмал кукурузный, повидон (Plasdone K-29/32), кроскармеллоза натрия, кремния диоксид коллоидный безводный, тальк очищенный, магния стеарат;

*оболочка:* опадрай голубой 03B50622 (гипромеллоза 2910, титана диоксид (E171), макрогол 400, бриллиантовый голубой (E133)).

В каждой таблетке Левипил 500 мг содержится: *активное вещество:* леветирацетам - 500 мг;

*вспомогательные вещества:* крахмал кукурузный, повидон (Plasdone K-29/32), кроскармеллоза натрия, кремния диоксид коллоидный безводный, тальк очищенный, магния стеарат;

*оболочка:* опадрай желтый 03F52321 (Гипромеллоза 2910, титана диоксид (E171), макрогол 400, тальк, железа оксид желтый (E172)).

В каждой таблетке Левипил 750 мг содержится: *активное вещество:* леветирацетам - 750 мг;

*вспомогательные вещества:* крахмал кукурузный, повидон (Plasdone K-29/32), кроскармеллоза натрия, кремния диоксид коллоидный безводный, тальк очищенный, магния стеарат;

*оболочка:* опадрай оранжевый 03B53743 (гипромеллоза 2910, титана диоксид (E171), макрогол 400, апельсиновый желтый (E110), железа оксид красный (E172), индигокармин (E132)).

В каждой таблетке Левипил 1000 мг содержится: *активное вещество:* леветирацетам - 1000 мг;

*вспомогательные вещества:* крахмал кукурузный, повидон (Plasdone K-29/32), кроскармеллоза натрия, кремния диоксид коллоидный безводный, тальк очищенный, магния стеарат;

*оболочка:* опадрай белый YS-1-7003 (титана диоксид (E171), гипромеллоза 2910 (3сР), гипромеллоза 2910 (6сР), макрогол 400, полисорбат 80)).

### Описание

*Левипил 250 мг:* Капсуловидные таблетки, покрытые плёночной оболочкой голубого цвета, с линией разлома с одной стороны.

*Левипил 500 мг:* Овальные таблетки, покрытые плёночной оболочкой желтого цвета, с линией разлома с одной стороны.



*Левитил 750 мг:* Капсуловидные таблетки, покрытые плёночной оболочкой, оранжево-розового цвета, с линией разлома с одной стороны.



*Левитил 1000 мг:* Овальные таблетки, покрытые плёночной оболочкой белого цвета, с линией разлома с одной стороны. Допускается шероховатость.

**Фармакотерапевтическая группа:** противоэпилептические средства.

**Код АТХ:** N03AX14.

**Фармакологические свойства**

**Фармакодинамика**

Активное вещество, леветирацетам, является производным пирролидона (S-энантиомер  $\alpha$ -этил-2-оксо-1-пирролидин-ацетамида), по химической структуре отличается от известных противоэпилептических лекарственных средств.

Механизм действия

Механизм действия леветирацетама еще предстоит выяснить полностью. Эксперименты *in vitro* и *in vivo* показывают, что леветирацетам не изменяет основные характеристики клеток и нормальную нейротрансмиссию.

В исследованиях *in vitro* было продемонстрировано, что леветирацетам воздействует на концентрацию ионов  $Ca^{2+}$  в нейронах, частично препятствуя току ионов  $Ca^{2+}$  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 р-карболинов.

Более того, исследования *in vitro* показали, что леветирацетам связывается с конкретным участком в ткани мозга грызунов. Этот участок связывания - белок 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 противоэпилептическому механизму действия этого лекарственного средства.

Фармакодинамические эффекты

В экспериментах на животных с различными моделями парциальных и первично-генерализованных приступов леветирацетам препятствовал развитию судорог, не оказывая проконвульсивного эффекта. Основной метаболит неактивен. У человека активность как при парциальных, так и при генерализованных эпилептических приступах (эпилептиформные проявления/фотопароксизмальная реакция) подтвердила широкий спектр фармакологического профиля леветирацетама.

Клиническая эффективность и безопасность

*Дополнительная терапия при лечении парциальных приступов с вторичной генерализацией или без нее у взрослых, подростков, детей и младенцев в возрасте от 1 месяца, страдающих эпилепсией*

У взрослых эффективность леветирацетама была продемонстрирована в трех двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях при назначении леветирацетама в дозах 1000 мг, 2000 мг или 3000 мг в сутки, назначаемых в 2 приема, с продолжительностью лечения до 18 недель. В результате анализа полученных данных процент пациентов,

достигших 50%- ного или более снижения от исходной частоты парциальных приступков в неделю при стабильной дозе (12/14 недель), составил 27,7%, 31,6% и 41,3% соответственно и 12,6% для пациентов, принимавших плацебо.



9036 - 2021

### Детская популяция

У детей в возрасте от 4 до 16 лет эффективность леветирацетама была установлена в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, которое включало 198 пациентов и продолжительностью лечения 14 недель. В этом исследовании пациенты получали леветирацетам в виде фиксированной дозы 60 мг / кг / сутки, разделенной на два приема.

У 44,6% пациентов, получавших леветирацетам, и у 19,6% пациентов, получавших плацебо, частота парциальных приступов в неделю снизилась на 50% или более от исходного уровня. При постоянном долгосрочном лечении у 11,4% пациентов приступы отсутствовали в течение по крайней мере 6 месяцев и у 7,2% - как минимум в течение 1 года.

У детей и младенцев в возрасте от 1 месяца до 4 лет эффективность леветирацетама была установлена в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, которое включало 116 пациентов и продолжительность лечения составляла 5 суток. В этом исследовании пациентам назначали суточную дозу перорального раствора 20 мг / кг, 25 мг / кг, 40 мг / кг или 50 мг / кг в зависимости от возраста. Дозу от 20 мг / кг в сутки с титрованием до 40 мг / кг в сутки назначали детям в возрасте от одного до шести месяцев и дозу от 25 мг / кг в сутки с титрованием до 50 мг / кг в сутки назначали младенцам и детям в возрасте от 6 месяцев до 4 лет. Суточная доза вводилась в два приема.

Основным показателем эффективности была частота респондеров (процент пациентов с более чем 50% снижением от исходной средней частоты парциальных приступков в сутки), оцененная с использованием 48-часовой видео ЭЭГ. Анализ эффективности включал 109 пациентов, у которых была хотя бы 24 часовая видео ЭЭГ как в исходном, так и в оценочном периодах. 43,6% пациентов, получавших леветирацетам, и 19,6% пациентов, получавших плацебо, были признаны респондерами. Результаты одинаковы для всех возрастных групп. При продолжительном непрерывном лечении 8,6% пациентов не имели приступов в течение по меньшей мере 6 месяцев и 7,8% - не имели приступов в течение по меньшей мере 1 года.

35 детей в возрасте до 1 года с парциальными приступами были выявлены в плацебо-контролируемых клинических исследованиях, из которых только 13 были младше 6 месяцев.

*Монотерапия при лечении парциальных приступков с вторичной генерализацией или без нее у пациентов в возрасте старше 16 лет с впервые диагностированной эпилепсией.*

Эффективность леветирацетама как монотерапии была установлена в двойном слепом исследовании в параллельных группах по доказательству отсутствия превосходства препарата сравнения карбамазепина с контролируемым высвобождением (CR). В исследовании приняли участие 576 пациентов в возрасте 16 лет и старше с впервые или недавно диагностированной эпилепсией. В исследование были включены только пациенты с неспровоцированными парциальными приступками или с генерализованными тонико - клоническими приступками. Пациенты были разделены на две группы: получающие карбамазепин CR в дозе 400 - 1200 мг в сутки и получающие леветирацетам в дозе 1000 - 3000 мг в сутки, продолжительность лечения - до 121 недели в зависимости от ответа.

Отсутствие приступков в течение 6 месяцев было отмечено у 73,0% пациентов, получавших леветирацетам, и у 72,8% пациентов, получавших карбамазепин CR; скорректированная абсолютная разница составила 0,2% (95% ДИ: -7,8 8,2). Более

чем у половины пациентов отсутствовали припадки в течение 12 месяцев (у 56,6% - в группе леветирацетама и у 58,5% - в группе карбамазепина CR). В исследовании, отражающем клиническую практику, сопутствующие противозипелитические препараты могли быть отменены у ограниченного числа пациентов, которые ответили на дополнительную терапию леветирацетамом (36 взрослых пациентов из 69).

СОГЛАСОВАНО  
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
Приказ Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь

*Дополнительная терапия при лечении миоклонических припадков у взрослых и подростков старше 12 лет с ювенильной миоклонической эпилепсией*

НД РБ  
9036 - 2021

Эффективность леветирацетама была установлена в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании продолжительностью 16 недель у пациентов в возрасте 12 лет и старше, страдающих генерализованной идиопатической эпилепсией с миоклоническими припадками при различных синдромах. Большинство пациентов с ювенильной миоклонической эпилепсией.

В этом исследовании доза леветирацетама оставляла 3000 мг в сутки, вводилась в 2 приема. У 58,3% пациентов, получавших леветирацетам, и у 23,3% пациентов, принимавших плацебо, было как минимум 50% снижение количества дней в неделю, когда наблюдались миоклонические припадки. При продолжительном длительном лечении у 28,6% пациентов отсутствовали миоклонические припадки в течение по крайней мере 6 месяцев, а у 21,0% - в течение по крайней мере 1 года.

*Дополнительная терапия при лечении первичных генерализованных тонико-клонических припадков у взрослых и подростков старше 12 лет с идиопатической генерализованной эпилепсией*

Эффективность леветирацетама была установлена в 24-недельном двойном слепом плацебо - контролируемом исследовании, в которое были включены взрослые, подростки и ограниченное число детей, страдающих идиопатической генерализованной эпилепсией с первичными генерализованными тонико - клоническими (ПГТК) припадками при различных синдромах (ювенильная миоклоническая эпилепсия, ювенильная абсансная эпилепсия, абсансная эпилепсия у детей или эпилепсия с большими припадками Grand Mal при пробуждении). В этом исследовании доза леветирацетама составляла 3000 мг в сутки для взрослых и подростков и 60 мг / кг в сутки для детей и принималась в 2 приема.

У 72,2% пациентов, получавших леветирацетам, и у 45,2% пациентов, получавших плацебо, частота ПГТК припадков в неделю снижалась на 50% или более. При продолжительном длительном лечении у 47,4% пациентов отсутствовали тонико-клонические припадки в течение не менее 6 месяцев, а у 31,5% - в течение не менее 1 года.

### **Фармакокинетические свойства**

Леветирацетам является хорошо растворимым и проникающим соединением. Фармакокинетический профиль является линейным с низкой вариабельностью внутри и между субъектами. После повторного применения клиренс не изменяется. Нет никаких доказательств какой-либо зависимости от пола, расы или циркадной изменчивости. Фармакокинетический профиль сопоставим у здоровых добровольцев и у пациентов с эпилепсией.

Из-за его полного и линейного поглощения уровни в плазме крови можно прогнозировать по пероральной дозе леветирацетама, выраженной в мг / кг массы тела. Следовательно, нет необходимости в мониторинге уровня леветирацетама в плазме крови.

Значительная корреляция между концентрациями в слюне и в плазме крови была продемонстрирована у взрослых и детей (соотношение концентраций в слюне / плазме находилось в диапазоне от 1 до 1,7 после перорального приема таблеток и спустя 4 часа после введения раствора для перорального приема).

НД РБ

9036 - 2021

### Взрослые и подростки

#### Всасывание

После приема внутрь леветирацетам быстро всасывается. Абсолютная биодоступность при приеме внутрь близка к 100%. Максимальная концентрация в плазме (C<sub>max</sub>) достигается через 1,3 часа после приема. Устойчивое состояние достигается через 2 дня при графике приема два раза в сутки.

Максимальная концентрация (C<sub>max</sub>) обычно составляет 31 и 43 мкг/мл после приема однократной дозы 1000 мг и после многократного ежедневного приема дозы 1000 мг в сутки в два приема, соответственно.

Степень всасывания не зависит от дозы и приема пищи.

#### Распределение

Данные о распределении леветирацетама в тканях человека отсутствуют.

Ни леветирацетам, ни его основной метаболит в значительной степени не связываются с белками плазмы (<10%). Объем распределения леветирацетама составляет приблизительно от 0,5 до 0,7 л / кг, что близко к общему объему воды в организме.

#### Метаболизм

Леветирацетам у человека не подвергается интенсивному метаболизму. Основным путем метаболизма (24% дозы) - ферментный гидролиз ацетамидной группы. Образование основного метаболита, *исб* L057, не поддерживается изоформами цитохрома P450. Гидролиз ацетамидной группы был измерим во многих тканях, включая клетки крови. Метаболит *исб* L057 фармакологически неактивен.

Установлены также два второстепенных метаболита. Один был получен путем гидроксирования пирролидинового кольца (1,6% дозы), а второй - путем размыкания пирролидинового кольца (0,9% дозы). Прочие неидентифицированные компоненты составляли всего лишь около 0,6% дозы.

Не выявлено энантиомерного взаимопревращения *in vivo* как для леветирацетама, так и для его основного метаболита.

*In vitro* было обнаружено, что леветирацетам и его основной метаболит не ингибируют активность изоформ основного цитохрома человеческой печени P450 (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 и 1A2), глюкуронилтрансферазы (UGT1A1 AND UGT1A6) и эпоксидгидроксилазы. Кроме того, леветирацетам не оказывал влияния *in vitro* на глюкуронидацию вальпроевой кислоты.

В культуре человеческих гепатоцитов леветирацетам не оказывал или оказывал небольшое воздействие на CYP1A2, SULT1E1 и UGT1A1. Леветирацетам вызывал слабую индукцию CYP2B6 и CYP3A4. *In vitro* и *in vivo* данные о взаимодействии с оральными контрацептивами, дигоксином и варфарином указывают на то, что не следует ожидать существенной ферментной индукции *in vivo*. Следовательно, взаимодействие леветирацетама с другими веществами или наоборот маловероятно.

#### Выведение

Период полувыведения из плазмы у взрослых составляет  $7 \pm 1$  час и не меняется в зависимости от дозы, пути введения или повторного введения. Средний общий клиренс составляет 0,96 мл / мин / кг.



9036 - 2021

Основной путь выведения - с мочой (в среднем 95% дозы); приблизительно 93% дозы выводится в течение 48 часов. Выведение с калом составляет всего 0,3% от дозы. Суммарное выведение леветирацетама и его основного метаболита с мочой составляет 66% и 24% дозы соответственно в течение первых 48 часов.

Почечный клиренс леветирацетама и основного метаболита *ucb* L057 составляет 0,6 и 4,2 мл / мин / кг соответственно, что указывает на то, что леветирацетам выводится путем клубочковой фильтрации с последующей канальцевой реабсорбцией и что основным метаболит также выделяется посредством активной канальцевой секреции в дополнение к клубочковой фильтрации. Выведение леветирацетама коррелирует с клиренсом креатинина.

### Пожилые

У пожилых людей период полураспада увеличивается примерно на 40% (от 10 до 11 часов). Это связано со снижением функции почек в этой популяции (см. раздел "Способ применения и режим дозирования").

### Почечная недостаточность

Клиренс леветирацетама и клиренс его основного метаболита коррелируют с клиренсом креатинина. Поэтому рекомендуется корректировать поддерживающую суточную дозу леветирацетама с учетом клиренса креатинина у пациентов с умеренной и тяжелой почечной недостаточностью (см. раздел "Способ применения и режим дозирования").

У взрослых пациентов санурической терминальной стадией заболевания период полувыведения составляет приблизительно 25 и 3,1 часа в течение междиализного и интрадиализного периодов соответственно.

Частичное выведение леветирацетама составило 51% во время типичного 4-часового сеанса диализа.

### Печеночная недостаточность

У пациентов с легкой и умеренной степенью печеночной недостаточности не отмечается изменения клиренса леветирацетама. У большинства пациентов с тяжелой степенью печеночной недостаточности клиренс леветирацетама был снижен более чем на 50% из-за сопутствующей почечной недостаточности (см. раздел "Способ применения и режим дозирования").

### Детская популяция

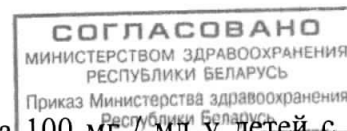
#### *Дети (от 4 до 12 лет)*

После однократного перорального приема (20 мг / кг) у детей с эпилепсией (от 6 до 12 лет) период полувыведения леветирацетама составил 6,0 часов. Клиренс с поправкой на массу тела был примерно на 30% выше, чем у взрослых с эпилепсией.

После повторного перорального приема дозы (от 20 до 60 мг / кг в сутки) у детей с эпилепсией (от 4 до 12 лет) леветирацетам быстро всасывался. Пиковая концентрация в плазме наблюдалась через 0,5-1,0 часа после приема препарата. Наблюдалось линейное и пропорциональное увеличение пиковых концентраций в плазме и площади под кривой. Период полувыведения составлял примерно 5 часов. Клиренс составлял 1,1 мл / мин / кг.

*Младенцы и дети (от 1 месяца до 4 лет)*

9036 - 2021



После однократного приема (20 мг / кг) перорального раствора 100 мг / мл у детей с эпилепсией (от 1 месяца до 4 лет) леветирацетам быстро всасывался, пиковые концентрации в плазме наблюдались приблизительно через 1 час после приема препарата. Фармакокинетические результаты показали, что период полураспада был короче (5,3 часа), чем у взрослых (7,2 часа), а клиренс был быстрее (1,5 мл / мин / кг), чем у взрослых (0,96 мл / мин / кг).

В популяционном фармакокинетическом анализе, проводимом у пациентов в возрасте от 1 месяца до 16 лет, масса тела значительно коррелировала с клиренсом (клиренс повышался с увеличением массы тела) и видимым объемом распределения. Возраст также оказывал влияние на оба параметра. Этот эффект был выражен для детей младшего возраста и уменьшался с возрастом, становясь незначительным к 4 годам.

В обоих популяционных фармакокинетических анализах наблюдалось увеличение клиренса леветирацетама примерно на 20%, когда его вводили совместно с индущирующим энзимы противоэпилептическим лекарственным средством.

### **Показания к применению**

*В качестве монотерапии (препарат первого выбора) при лечении*

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

*В составе дополнительной терапии при лечении*

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

### **Противопоказания**

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

### **С осторожностью**

- Пациенты пожилого возраста (старше 65 лет).
- Заболевания печени в стадии декомпенсации.
- Почечная недостаточность.

### **Способ применения и режим дозирования**

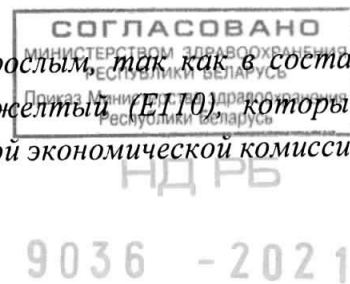
*Принимают таблетки внутрь, независимо от приема пищи.*

*Суточную дозу препарата делят на два приема в одинаковой дозе.*

*Разделительная риска на поверхности таблетки не предназначена для ее деления на дозы. Данная риска предназначена для деления таблетки на две части с целью удобства приема лекарственного средства в случае, когда не удается проглотить таблетку целиком*

*Таблетки принимают, запивая достаточным количеством жидкости.*

Таблетки Левитил 750 мг могут быть назначены только взрослым, так как в состав оболочки этой дозировки входит краситель апельсиновый желтый (E110), который запрещен к использованию у детей (Решение Совета Евразийской экономической комиссии №88 от 03 ноября 2016 года).



### Монотерапия

Взрослым и подросткам старше 16 лет лечение следует начинать с суточной дозы 500 мг, разделенной на 2 приема (по 250 мг 2 раза в сутки). Через 2 недели доза может быть увеличена до начальной терапевтической – 1000 мг (по 500 мг 2 раза в сутки). Максимальная суточная доза составляет 3000 мг (по 1500 мг 2 раза в сутки).

### В составе дополнительной терапии

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

Детям с массой тела 20 кг или менее рекомендуется начинать лечение с приема препарата в форме раствора для приема внутрь.

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

Взрослым и подросткам (от 12 до 17 лет) с массой тела более 50 кг лечение следует начинать с суточной дозы 1000 мг, разделенной на 2 приема (по 500 мг 2 раза в сутки). В зависимости от клинической реакции и переносимости препарата суточная доза может быть увеличена до максимальной – 3000 мг (по 1500 мг 2 раза в сутки). Изменение дозы на 500 мг 2 раза в сутки может осуществляться каждые 2-4 недели.

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

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

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

Клиренс креатинина для женщин можно рассчитать, умножив полученное значение на коэффициент 0,85.

*Режим дозирования при нарушении функции почек у взрослых и подростков с массой тела более 50 кг*

Степень нарушения функции почек	КК (мл/мин/1,73м <sup>2</sup> )	Режим дозирования
Норма	> 80	От 500 до 1500 мг 2 раза в сутки
Легкая	50 – 79	От 500 до 1000 мг 2 раза в сутки



Умеренная	30 – 49	От 250 до 750 мг 2 раза в сутки
Тяжелая	< 30	От 250 до 500 мг 2 раза в сутки
Терминальная стадия (пациенты, находящиеся на диализе*)	—	От 500 до 1000 мг 1 раз в сутки**

НД РБ

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

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

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

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

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

$k_s = 0,55$  для детей младше 13 лет и подростков женского пола;

$k_s = 0,7$  для подростков мужского пола.

*Режим дозирования при нарушении функции почек у детей и подростков с массой тела менее 50 кг*

Степень нарушения функции почек	КК (мл/мин/1,73м <sup>2</sup> )	Режим дозирования
		Дети старше 6 лет и подростки с массой тела менее 50 кг
Норма	> 80	10-30 мг/кг (0,10-0,30 мл/кг) 2 раза в сутки
Легкая	50 – 79	10-20 мг/кг (0,10-0,20 мл/кг) 2 раза в сутки
Умеренная	30 – 49	5-15 мг/кг (0,05-0,15 мл/кг) 2 раза в сутки
Тяжелая	< 30	5-10 мг/кг (0,05-0,10 мл/кг) 2 раза в сутки
Терминальная стадия (пациенты, находящиеся на диализе)	—	10-20 мг/кг (0,10 - 0,20 мл/кг) 1 раз в сутки (1)(2)

(1) Рекомендованная нагрузочная доза в первый день лечения - 15 мг/кг (0,15 мл/кг).

(2) Рекомендованная поддерживающая доза после диализа - 5-10 мг/кг (0,05-0,10 мл/кг).

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

Если пациент забыл принять таблетку Левипила, необходимо принять ее как можно скорее, пока не приблизилось время очередного приема. Если подошло время для приема следующей дозы лекарства, не нужно принимать пропущенную дозу. Нельзя удваивать дозу лекарственного средства для компенсации пропущенной! Далее препарат принимается согласно рекомендованному режиму дозирования.

9036 - 2021

Пациент не должен прекращать прием Левитила без предварительной консультации с лечащим врачом!



НД РБ

9036 - 2021

## **Особые указания и меры предосторожности**

### Почечная недостаточность

Назначение леветирацетама пациентам с почечной недостаточностью может потребовать корректировки дозы. У пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени рекомендуется оценить функцию почек перед выбором дозы (см. раздел “Способ применения и режим дозирования”).

### Острая почечная недостаточность

Применение леветирацетама очень редко связано с развитием острой почечной недостаточности, причем время ее развития варьирует от нескольких дней до нескольких месяцев.

### Количество клеток крови

Редкие случаи снижения количества клеток крови (нейтропения, агранулоцитоз, лейкопения, тромбоцитопения и панцитопения) были описаны в связи с приемом леветирацетама, как правило, в начале лечения. Определение количества клеток крови рекомендуется пациентам, испытывающим выраженную слабость, гипертермию, рецидивирующие инфекции или нарушение свертываемости крови (см. раздел “Побочное действие”).

### Суицид

Имеются сообщения о случаях самоубийства, попыток самоубийства, мыслей о самоубийстве у пациентов, получавших противосудорожные лекарственные средства (включая леветирацетам). Мета-анализ рандомизированных плацебо-контролируемых исследований противосудорожных лекарственных средств показал небольшой повышенный риск суицидальных мыслей и поведения. Механизм этого риска не известен.

Следовательно, пациенты должны подвергаться мониторингу на наличие признаков депрессии и / или суицидальных мыслей и поведения, следует рассмотреть возможность соответствующего лечения. Пациентам (и опекунам) следует рекомендовать обратиться к врачу в случае появления признаков депрессии и / или суицидальных мыслей или поведения.

### Нарушение поведения, агрессивное поведение

Леветирацетам может вызывать развитие психотических симптомов и поведенческих нарушений, включая раздражительность и агрессивность.

Пациенты, принимающие леветирацетам, должны подвергаться мониторингу на предмет выявления психотических симптомов, указывающих на важные изменения настроения и / или личности. Если имеет место изменение поведения пациента, следует рассмотреть возможность корректировки дозы или постепенного прекращения приема препарата. Если принимается решение о прекращении приема леветирацетама, необходимо следовать рекомендациям, указанным в разделе “Способ применения и режим дозирования”.

### Детская популяция

Таблетки леветирацетама не предназначены для применения у младенцев и детей в возрасте до 6 лет.

Таблетки Левитил 750 мг могут быть назначены только взрослым, так как в состав оболочки этой дозировки входит краситель апельсиновый желтый (Е110), который запрещен к использованию у детей (Решение Совета Евразийской экономической комиссии №88 от 03 ноября 2016 года).

9036 - 2021

Имеющиеся данные о детях не предполагают влияния на рост и половое созревание. Тем не менее, долгосрочные последствия влияния леветирацетама на обучение, интеллект, рост, эндокринные функции, половое созревание и способность к деторождению у детей остаются неизвестными.

## **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействия**

### Противоэпилептические лекарственные средства

Предварительные маркетинговые данные клинических исследований, проведенных у взрослых, показывают, что леветирацетам не влиял на сывороточные концентрации существующих противоэпилептических лекарственных средств (фенитоин, карбамазепин, вальпроевая кислота, фенобарбитал, ламотриджин, габапентин и примидон) и что эти противоэпилептические лекарственные средства не влияли на фармакокинетику леветирацетама.

Как и у взрослых, нет данных о клинически значимом взаимодействии противоэпилептических лекарственных средств у детей, получающих леветирацетам в дозе до 60 мг / кг в сутки.

Ретроспективная оценка фармакокинетического взаимодействия у детей и подростков с эпилепсией (в возрасте от 4 до 17 лет) подтвердила, что дополнительная терапия леветирацетамом, принимаемым перорально, не влияла на установившиеся концентрации в сыворотке крови одновременно принимаемого карбамазепина или вальпроата. Тем не менее, данные свидетельствуют о том, что клиренс леветирацетама на 20% выше у детей, принимающих противоэпилептические лекарственные средства, индуцирующие энзимы. Коррекция дозы не требуется.

### Пробенецид

Было продемонстрировано, что пробенецид (в дозе 500 мг четыре раза в сутки), блокирующий секрецию почечных канальцев, ингибирует почечный клиренс основного метаболита, но не леветирацетама. Тем не менее, концентрация этого метаболита остается низкой.

### Метотрексат

Имеются сообщения о том, что одновременный прием леветирацетама и метотрексата снижает клиренс метотрексата, что приводит к увеличению концентрации метотрексата в крови до потенциально токсичных уровней. Уровни метотрексата и леветирацетама в крови следует тщательно контролировать у пациентов, получающих эти препараты одновременно.

### Оральные контрацептивы и другие фармакокинетические взаимодействия

Леветирацетам в дозе 1000 мг в сутки не оказывал влияния на фармакокинетику пероральных контрацептивов (этинилэстрадиола и левоноргестрела); эндокринные показатели (лютеинизирующий гормон и прогестерон) не были изменены.

Леветирацетам в дозе 2000 мг в сутки не оказывал влияния на фармакокинетику дигоксина и варфарина; протромбиновое время не было изменено. Совместное применение с дигоксином, оральными контрацептивами и варфарином не влияло на фармакокинетику леветирацетама.

## Слабительные

Имеются отдельные сообщения о снижении эффективности леветирацетама в случаях, когда осмотическое слабительное средство макрогол назначалось одновременно с таблетками леветирацетама. Поэтому макрогол не следует принимать внутрь в течение одного часа до и в течение одного часа после приема леветирацетама. НД РБ

## Пища и алкоголь

Степень абсорбции леветирацетама не изменялась в зависимости от приема пищи, но скорость абсорбции была слегка снижена.

Данные о взаимодействии леветирацетама с алкоголем отсутствуют.

*Таблетки Левитил 750 мг могут быть назначены только взрослым, так как в состав оболочки этой дозировки входит краситель апельсиновый желтый (E110), который запрещен к использованию у детей (Решение Совета Евразийской экономической комиссии №88 от 03 ноября 2016 года).*

## **Беременность и период кормления грудью**

### Женщины детородного возраста

Необходимо дать совет специалиста женщинам детородного возраста. Лечение леветирацетамом должно быть пересмотрено, когда женщина планирует забеременеть. Как и в случае применения всех противоэпилептических препаратов, следует избегать внезапного прекращения приема леветирацетама, поскольку это может привести к прорывным приступам, которые могут иметь серьезные последствия для женщины и плода. Монотерапия должна быть предпочтительнее, когда это возможно, так как прием нескольких противоэпилептических лекарственных средств может быть связан с более высоким риском развития врожденных пороков у плода, чем монотерапия, в зависимости от комбинации противоэпилептических средств.

### Беременность

Большое количество постмаркетинговых данных о беременных женщинах, принимающих леветирацетам в виде монотерапии (более 1800, среди которых - более 1500 женщин принимали леветирацетам в течение 1-го триместра беременности), не указывают на увеличение риска возникновения серьезных врожденных пороков развития у плода. Имеются лишь ограниченные данные о развитии нервной системы у детей, матери которых принимали леветирацетам в виде монотерапии в период беременности. Текущие эпидемиологические исследования (около 100 детей) не дают оснований полагать о повышенном риске нарушения или задержки развития нервной системы у детей.

Леветирацетам можно применять во время беременности, если после тщательной оценки он считается клинически необходимым. В таком случае рекомендуется самая низкая эффективная доза.

Физиологические изменения во время беременности могут влиять на концентрацию леветирацетама. Снижение концентрации леветирацетама в плазме крови наблюдается во время беременности. Это снижение более выражено в течение 3-го триместра (до 60% от концентрации до беременности). Надлежащее клиническое ведение беременных женщин, получавших леветирацетам, должно быть обеспечено.

### Кормление грудью

Леветирацетам выделяется с материнским молоком. Поэтому кормление грудью не рекомендуется. Однако, если лечение леветирацетамом необходимо во время грудного

вскармливания, соотношение польза / риск должны быть взвешены с учетом важности кормления грудью.

**Фертильность**

В исследованиях на животных воздействия на фертильность обнаружено не было. Клинических данных нет, потенциальный риск для человека неизвестен.

**Влияние на способность управлять автомобилем и движущимися механизмами**

Леветирацетам оказывает незначительное или умеренное влияние на способность управлять автомобилем и движущимися механизмами. Из-за возможной различной индивидуальной чувствительности некоторые пациенты могут испытывать сонливость или другие симптомы, связанные с центральной нервной системой, особенно в начале лечения или после увеличения дозы. Поэтому рекомендуется соблюдать осторожность у таких пациентов при выполнении квалифицированных заданий, например, при управлении транспортными средствами или движущимися механизмами. Пациентам не рекомендуется управлять автомобилем, пока не будет установлено, что их способность выполнять такие действия не пострадала.

**Побочное действие**

**Краткое описание профиля безопасности**

Наиболее часто встречающимися побочными реакциями были отмечены: назофарингит, сонливость, головная боль, усталость и головокружение. Представленный ниже профиль побочных реакций основан на анализе плацебо-контролируемых клинических исследований по всем изученным показателям по применению леветирацетама, всего 3416 пациентов участвовало в этих исследованиях. Эти данные дополняются данными, полученными в открытых клинических исследованиях, а также данными, полученными в постмаркетинговом периоде применения леветирацетама. Профиль безопасности леветирацетама в целом одинаков для всех возрастных групп (взрослых и детей) и для всех утвержденных показаний для лечения эпилепсии.

**Таблица побочных реакций**

Побочные реакции, о которых сообщалось в клинических исследованиях (взрослые, подростки, дети и младенцы старше 1 месяца) и в период постмаркетингового применения леветирацетама, перечислены в нижеследующей таблице для каждого класса системы органов и частоты возникновения. Побочные реакции представлены в порядке убывания выраженности, а их частота определяется следующим образом: очень часто (>1/10); часто (от > 1/100 до <1/10); не часто (от > 1/1000 до <1/100); редко (от >1/10000 до <1/1000) и очень редко (<1/10000).

Системно - органные классы (версия Med RA)	Частота			
	Очень часто	Часто	Не часто	Редко
Инфекции и инвазии	Назофарингит			Инфекция
Кровь и лимфатическая система			Тромбоцитопения, лейкопения.	Панцитопения, нейтропения, агранулоцитоз.

НД РБ

9036 - 2021

Иммунная система				Лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами (DRESS), гиперчувствительность (включая ангионевротический отек и анафилаксию).
Обмен веществ и питание		Анорекия	Снижение или увеличение массы тела.	Гипонатриемия
Психические расстройства		Депрессия, враждебность/агрессия, тревога, бессонница, нервозность/раздражительность.	Суицидальные попытки, суицидальные мысли, психоз, нарушение поведения, галлюцинации, гнев, спутанность сознания, приступ паники, аффективная лабильность / перепады настроения, возбуждение.	Завершенный суицид, расстройство личности, нарушение мышления, бред.
Нервная система	Сонливость, головная боль.	Судороги, нарушение равновесия, головокружение, вялость, тремор.	Амнезия, нарушение памяти, нарушение координации /атаксия, парестезия, нарушение внимания.	Хореоатетоз, дискинезия, гиперкинезия, нарушение походки, энцефалопатия.
Органы зрения			Диплопия, нечеткое зрение.	
Органы слуха и вестибулярный аппарат		Головокружение		
Органы дыхания, органы грудной клетки и средостения		Кашель		
Желудочно-кишечный тракт		Боль в области живота, диарея, диспепсия, рвота, тошнота.		Панкреатит
Печень и система желчевыделения			Отклонения показателей функции печени.	Печеночная недостаточность, гепатит.
Почки и органы мочевого выделения				Острая почечная недостаточность.
Кожа и подкожная клетчатка		Кожные высыпания.	Алопеция, экзема, зуд,	Токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, мультиформная эритема.
Опорно-двигательный аппарат и соединительная ткань			Мышечная слабость, миалгия.	Рабдомиолиз и повышение уровня креатинфосфокиназы в плазме крови.*

Общие расстройства и нарушения в месте введения		Астения/ утомляемость.		<div style="text-align: center;"> <b>СВГЛАСОВАНО</b>          МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ          РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ          Приказ Министерства здравоохранения          Республики Беларусь       </div>
Травма, отравление и процедурные осложнения			Травма.	

\* Распространенность значительно выше у пациентов японской национальности по сравнению с пациентами других национальностей.

#### Описание отдельных побочных реакций

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

Угнетение костного мозга было зафиксировано в некоторых случаях панцитопении.

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

#### Детская популяция

190 пациентов в возрасте от 1 месяца до 4 лет получали лечение леветирацетамом в плацебо-контролируемых исследованиях и в открытых исследованиях последующего наблюдения. 60 из указанных 190 пациентов принимали леветирацетам в плацебо-контролируемых исследованиях. Всего 645 пациентов в возрасте 4-16 лет получали лечение леветирацетамом в плацебо-контролируемых исследованиях и в открытых исследованиях последующего наблюдения. Из них 233 пациента принимали леветирацетам в плацебо-контролируемых исследованиях. В обеих детских возрастных группах эти данные были дополнены данными, полученными в результате опыта пострегистрационного применения леветирацетама.

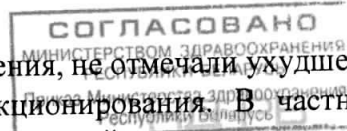
Кроме того, после получения разрешения, 101 ребенок в возрасте до 12 месяцев был включен в исследование по изучению безопасности. Никаких новых проблем, связанных с безопасностью применения леветирацетама при лечении эпилепсии у детей в возрасте младше 12 месяцев, не было выявлено.

Профиль побочных реакций при применении леветирацетама в целом является сходным для различных возрастных групп и для всех зарегистрированных показаний к применению для лечения эпилепсии. Результаты изучения безопасности применения леветирацетама у детей в плацебо-контролируемых клинических исследованиях соответствовали профилю безопасности леветирацетама у взрослых, за исключением поведенческих и психических побочных реакций, которые чаще встречались у детей, чем у взрослых. У детей и подростков в возрасте 4-16 лет рвота (очень часто, 11,2%), возбуждение (часто, 3,4%), перепады настроения (часто, 2,1%), аффективная лабильность (часто, 1,7%), агрессия (часто, 8,2%), нарушение поведения (часто, 5,6%) и вялость (часто, 3,9%) отмечались чаще по сравнению с другими возрастными группами или с общим профилем безопасности.

У младенцев и детей в возрасте от 1 месяца до 4 лет раздражительность (очень часто, 11,7%) и нарушение координации (часто 3,3%) регистрировались чаще, чем в других возрастных группах или в общем профиле безопасности.

В двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании безопасности у детей (нулевая гипотеза: равенство сравниваемых препаратов) оценивали влияние леветирацетама на когнитивные и психоневрологические функции у детей 4-16 лет с парциальными припадками. Был сделан вывод, что леветирацетам не отличался (в худшую сторону) от плацебо в отношении изменения по показателям внимания и памяти (по шкале R Лейтера) и по составной оценке скрининга памяти в популяции по протоколу. Результаты, связанные с поведением и эмоциональной сферой, на основании стандартизированного и систематического измерения с использованием валидированного инструмента (Лист наблюдения за поведением ребенка Ахенбаха) указывали на усиление агрессивного поведения у пациентов, получавших леветирацетам. Однако пациенты, принимавшие леветирацетам в

длительном открытом исследовании последующего наблюдения, не отмечали ухудшения в среднем уровне поведенческого и эмоционального функционирования. В частности, показатели агрессивного поведения были не хуже исходных уровней.



9036 - 2021

#### Сообщение о подозреваемых побочных реакциях

Важное значение имеет сообщение о предполагаемых побочных реакциях на фоне применения лекарственного средства. Это позволяет продолжать мониторинг соотношения польза / риск для лекарственного средства. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых побочных реакциях при применении лекарственного средства через национальную систему сообщения. В случае возникновения побочных реакций, в том числе, не указанных в инструкции по медицинскому применению, пациентам следует обратиться к врачу.

#### **Передозировка**

*Симптомы:* сонливость, возбуждение, тревожность, агрессивность, угнетение сознания, угнетение дыхания, кома.

*Лечение:* в остром периоде – искусственный вызов рвоты и промывание желудка с последующим назначением активированного угля. Специфического антидота для леветирацетама нет. При необходимости проводится симптоматическое лечение в условиях стационара с использованием гемодиализа (эффективность диализа для леветирацетама составляет 60%, для его первичного метаболита – 74%).

#### **Упаковка**

10 таблеток в блистере, 3 блистера и инструкция по применению в картонной упаковке.

#### **Срок годности**

3 года.

Не применять после истечения срока годности.

#### **Условия хранения**

Хранить в защищенном от света месте при температуре не выше +30 °С.

Хранить в недоступном для детей месте!

#### **Условия отпуска из аптек**

По рецепту.

#### **Производитель, страна**

«Сан Фарма Лабораторис Лимитед», Индия  
(«Sun Pharma Laboratories Limited»), India  
6-9, EPIP, Kartholi, Bari Brahmana, Jammu  
Pin.181 133, (J&K), INDIA

#### **Держатель регистрационного удостоверения в Республике Беларусь:**

«Сан Фармасьютикал Индастриз Лтд.», Индия.  
«Sun Pharmaceutical Industries Ltd.», India.  
Sun House, Plot No. 201 B/1, Western Express Highway, Goregaon (E),  
Mumbai - 400 063, Maharashtra, INDIA.



За любой информацией о препарате следует обращаться к локальному представителю держателя регистрационного удостоверения:  
Представительство ООО «SUN Pharmaceutical Industries Ltd.» в Республике Беларусь, 220113, г. Минск, ул. Мележа 1, оф.1118-34; Тел./факс: 364-54-57. Адрес электронной почты: [minsk-office@sunpharma.org](mailto:minsk-office@sunpharma.org).

СОГЛАСОВАНО  
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
Приказ Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь



НД РБ

9036 - 2021