

**ІНСТРУКЦІЯ**  
**для медичного застосування лікарського засобу**

**ЛЕВІЦИТАМ 250**  
**(LEVICITAM250)**

**ЛЕВІЦИТАМ 500**  
**(LEVICITAM500)**

**Склад:**

*діюча речовина:* леветирацетам;

1 таблетка містить леветирацетаму 250 мг або 500 мг;

*допоміжні речовини:* целюлоза мікрोकристалічна коповідон, кросповідон, крохмаль кукурудзяний прежелатинізований, магнію стеарат, покриття для нанесення оболонки Opadry II White (поліетиленгліколь, спирт полівініловий, тальк, титану діоксид (E 171)).

**Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

*Основні фізико-хімічні властивості:* таблетки 250 мг або 500 мг – таблетки круглої форми з двоопуклою поверхнею, вкриті плівковою оболонкою білого кольору.

**Фармакотерапевтична група.** Протиепілептичні засоби. Леветирацетам. Код АТХ N03A X14.

**Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

Леветирацетам – похідне піролідону (S-енантіомер альфа-етил-2-оксо-1-піролідин-ацетаміду) за хімічною структурою відрізняється від відомих протиепілептичних лікарських засобів. Механізм дії леветирацетаму недостатньо вивчений, але встановлено, що він відрізняється від механізму дії відомих протиепілептичних препаратів. На підставі проведених досліджень *in vitro* і *in vivo* припускають, що леветирацетам не змінює основних характеристик 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 і зниження вивільнення  $Ca^{2+}$  з інтранейрональних депо. Він також частково нівелює пригнічення ГАМК- і гліцин-регульованого току, зумовлене дією цинку і  $\beta$ -карболінами. Окрім того, в ході досліджень *in vitro* леветирацетам зв'язувався зі специфічними ділянками в тканинах мозку гризунів. Місцем зв'язування є білок синаптичних везикул 2A, який бере участь у злитті везикул і вивільненні нейротрансмітерів. Спорідненість леветирацетаму і відповідних аналогів до білка синаптичних везикул 2A корелювала з потужністю їх протисудомної дії в моделях аудіогенної епілепсії у мишей. Ці результати дають можливість припустити, що взаємодія між леветирацетамом і білком синаптичних везикул 2A може частково пояснити механізм протиепілептичної дії препарату. Леветирацетам забезпечує захист від судом у широкому спектрі моделей парціальних та первинно генералізованих нападів у тварин, не спричиняючи просудомного ефекту. Основний метаболіт неактивний.

Активність препарату підтверджена щодо як фокальних так і генералізованих епілептичних нападів (епілептиформні прояви/фотопароксизмальна реакція).

*Фармакокінетика.*

Леветирацетам характеризується високою розчинністю та проникністю. Фармакокінетика носить лінійний характер, не залежить від часу та характеризується низькою між- та інтрасуб'єктною мінливістю. Після повторного застосування препарату кліренс не змінюється. Ознак впливу статі, раси чи циркадного ритму на фармакокінетику не відзначалося. Профіль фармакокінетики подібний 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 мг/кг маси тіла. Тому монітувати плазмові рівні леветирацетаму немає потреби.

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

**Всмоктування.** Після перорального застосування леветирацетам добре абсорбується з травного тракту. Ступінь всмоктування леветирацетаму не залежить від дози й часу прийому їжі. Біодоступність становить приблизно 100 %. Максимальна концентрація в плазмі ( $C_{max}$ ) досягається через 1,3 години після перорального застосування леветирацетаму в дозі 1000 мг і при одноразовому застосуванні становить 31 мкг/мл, після повторного прийому (2 рази на добу) – 43 мкг/мл. Рівноважна концентрація досягається через 2 доби при дворазовому застосуванні препарату.

**Розподіл.** Даних щодо розподілу препарату у тканинах людини немає. Зв'язування леветирацетаму і його основного метаболіту з білками плазми становить менше 10 %. Об'єм розподілу ( $V_d$ ) становить приблизно 0,5-0,7 л/кг, що приблизно дорівнює загальному об'єму води в організмі.

**Метаболізм.** Метаболізм леветирацетаму в організмі людини незначний. Основний шлях метаболізму (24 % дози) – ферментний гідроліз ацетамідної групи. Утворення основного фармакологічно неактивного метаболіту (исб L057) відбувається без участі цитохрому 450 печінки. Гідроліз ацетамідної групи спостерігається у великій кількості клітин, включаючи клітини крові.

Також було визначено два другорядних метаболіти. Один утворюється внаслідок гідроксилювання 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 чи його основного метаболіту в умовах *in vivo* не спостерігалось.

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

В культурі гепатоцитів людини леветирацетам проявляв слабкий вплив або ж зовсім не впливав на кон'югацію етинілестрадіолу чи на CYP1A1/2. У високих концентраціях (680 мкг/мл) леветирацетам спричиняв слабку індукцію CYP2B6 та CYP3A4, однак у концентраціях, приблизно подібних до  $C_{max}$  після повторного застосування 1500 мг двічі на добу, цей вплив не був біологічно значущим. Тому взаємодія леветирацетаму з іншими речовинами або навпаки мало ймовірна.

**Виведення.** Період напіввиведення ( $T_{1/2}$ ) препарату із плазми крові дорослої людини становить  $7 \pm 1$  годину і не залежить від способу введення і режиму дозування. Середній рівень загального кліренсу становить 0,96 мл/хв/кг. 95 % препарату виводиться нирками (приблизно 93 % дози виводиться протягом 48 годин). З калом виводиться тільки 0,3 % дози. Кумулятивне виведення з сечею леветирацетаму та його основного метаболіту становить відповідно 66 % і 24 % від дози в перші 48 годин. Нирковий кліренс леветирацетаму та неактивного основного метаболіту (исб L057) становить відповідно 0,6 і 4,2 мл/хв/кг, 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 збільшується на 40 % і становить 10-11 годин, що пов'язано з погіршенням функції нирок у цієї категорії пацієнтів (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

**Порушення функції нирок.**

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

У пацієнтів з анурією у термінальній стадії хвороби нирок період напіввиведення становить приблизно 25 та 3,1 години відповідно в період між сеансами діалізу і під час його проведення. Протягом 4-годинного сеансу діалізу видаляється до 51 % леветирацетаму.

**Порушення функції печінки.**

У пацієнтів з порушенням функції печінки легкого і середнього ступенів тяжкості значущих змін кліренсу леветирацетаму не відбувається. У пацієнтів з тяжкими порушеннями функції печінки кліренс леветирацетаму знижується більш ніж на 50 %, але це зумовлено переважно зниженням ниркового кліренсу.

*Діти віком 4-12 років.*

Після застосування разової дози (20 мг/кг) у дітей, хворих на епілепсію, період напіввиведення леветирацетаму становить 6 годин. Видимий кліренс становить 1,43 мл/хв/кг. Після повторного перорального застосування (20-60 мг/кг/добу) у хворих на епілепсію дітей (4-12 років) леветирацетам всмоктується швидко. Фармакокінетика леветирацетаму у дітей носить лінійний характер, і в межах доз від 20 до 60 мг/кг/добу  $C_{max}$  досягається через 0,5-1 годину. Період напіввиведення становить близько 5 годин. Видимий загальний кліренс – 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 дітей 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 дітей віком від 12 років хворих на ювенільну міоклонічну епілепсію;
- первинно генералізованих судомних (тоніко-клонічних) нападів у дорослих і дітей віком від 12 років, хворих на ідіопатичну генералізовану епілепсію.

### **Протипоказання.**

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

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

Препарат не взаємодіє з іншими протиепілептичними препаратами (фенітоїном, карбамазепіном, вальпроєвою кислотою, фенобарбіталом, ламотриджіном, габапентином, примідоном). Допускається, що кліренс леветирацетаму на 22 % вищий у дітей які приймають ферментовмісні протисудомні засоби, однак корекція дози не потрібна.

Леветирацетам у добовій дозі 1000 мг не змінює фармакокінетики пероральних протизаплідних засобів (етинілестрадіолу і левоноргестрелу); ендокринні показники (рівні лютеїнізуючого гормону і прогестерону) не змінюються. Леветирацетам у добовій дозі 2000 мг не змінює фармакокінетики дигоксину і варфарину; показник протромбінового часу залишається незмінним. Дигоксин пероральні протизаплідні засоби і варфарин, у свою чергу, не впливають на фармакокінетику леветирацетаму.

Є дані, що пробенецид (500 мг 4 рази на добу), блокуючи секрецію ниркових канальців пригнічує нирковий кліренс основного метаболіту леветирацетаму, але не самого леветирацетаму. Однак концентрації цього метаболіту залишаються низькими. Очікується, що інші препарати, які виводяться за допомогою активної канальцевої секреції, також здатні знижувати нирковий кліренс метаболіту. Вплив леветирацетаму на пробенецид не досліджували, вплив леветирацетаму на інші препарати, які активно секретуються, наприклад нестероїдні протизапальні засоби, сульфаніламідів і метотрексат, невідомий. Немає даних про вплив антацидних препаратів на всмоктування леветирацетаму. Ступінь всмоктування леветирацетаму не змінюється залежно від прийому їжі але швидкість всмоктування дещо знижується. Дані про взаємодію леветирацетаму з алкоголем відсутні.

### **Особливості застосування.**

У разі необхідності припинення прийому препарату відміну рекомендується проводити поступово (наприклад, у дорослих і дітей з масою тіла 50 кг та більше – зменшуючи разову дозу на 500 мг двічі на добу кожні 2-4 тижні; у дітей з масою тіла менше 50 кг – зменшення разової дози повинно здійснюватися не більш ніж на 10 мг/кг маси тіла двічі на добу кожні 2 тижні).

Відомі на даний час дані щодо застосування препарату дітям не припускають впливу на процеси росту і статевого дозрівання.

Препарат слід застосовувати з обережністю пацієнтам літнього віку (від 65 років); при тяжких порушеннях функції печінки; нирковій недостатності. Оскільки леветирацетам виводиться з організму нирками, при призначенні препарату пацієнтам із нирковою недостатністю й пацієнтам літнього віку дозу необхідно коригувати залежно від рівня кліренсу креатиніну. Пацієнтам із тяжкими порушеннями печінкових функцій рекомендується провести оцінку функції нирок перед тим, як визначати дозу препарату.

У пацієнтів, які отримували лікування протиепілептичними препаратами (у т.ч. леветирацетамом), відзначалися випадки суїциду, спроб суїциду та суїцидальних думок.

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 лікарю про появу будь-яких симптомів депресії та/або суїцидальних думок.

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

Результати досліджень на тваринах свідчать про репродуктивну токсичність леветирацетаму. Аналіз даних близько 1000 жінок з реєстрів вагітних, яким застосовували монотерапію леветирацетамом протягом триместру вагітності, не підтвердив суттєве збільшення ризику тяжких аномалій розвитку, хоча такий ризик не може бути повністю виключений. Застосування декількох протиепілептичних засобів потенційно збільшує імовірність виникнення аномалій розвитку плода порівняно з монотерапією. Препарат не слід застосовувати у період вагітності, за винятком випадків призначення препарату за життєвими показаннями, оскільки необхідно враховувати, що перерви в проведенні протиепілептичної терапії можуть призвести до погіршення стану, а це може завдати шкоди здоров'ю як матері, так і плода. Леветирацетам не слід застосовувати також жінкам репродуктивного віку, які не застосовують контрацепцію. Як і при застосуванні інших протиепілептичних препаратів, фізіологічні зміни у період вагітності можуть змінювати концентрацію леветирацетаму. Найбільш виражене зниження концентрації леветирацетаму може бути у III триместрі (до 60 % від початкової концентрації до вагітності).

Леветирацетам проникає в грудне молоко, тому годування груддю не рекомендовано. Якщо ж леветирацетам необхідно застосовувати в період годування груддю, необхідно зважити користь і ризик лікування, а також важливість годування груддю.

### ***Вплив на репродуктивну функцію.***

Не виявлено впливу на репродуктивну 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.***

Досліджень з вивчення впливу препарату на здатність до керування автотранспортом і роботи з механізмами не проводили. Через можливу індивідуальну чутливість деякі пацієнти можуть відзначати сонливість та інші симптоми пов'язані з впливом на центральну нервову систему, особливо на початку лікування або в процесі збільшення дози. Тому таким пацієнтам слід бути обережними при виконанні робіт, що вимагають підвищеної концентрації уваги, наприклад при керуванні автомобілем або роботі з механізмами.

### ***Спосіб застосування та дози.***

Таблетки приймати внутрішньо, запиваючи їх достатньою кількістю рідини, незалежно від прийому їжі. Добову дозу розподілити на 2 однакових прийоми.

Монотерапію у дорослих і дітей віком від 16 років слід розпочинати з дози 500 мг/добу (по 250 мг 2 рази на добу). Через 2 тижні доза може бути збільшена до 1000 мг/добу (по 500 мг 2 рази на добу). У подальшому дозу леветирацетаму можна збільшувати на 250 мг двічі на добу кожні 2 тижні залежно від клінічної картини. Максимальна добова доза становить 3000 мг/добу (по 1500 мг 2 рази на добу).

Додаткова терапія.

Як додаткову терапію у дітей віком від 6 років з масою тіла менше 50 кг лікування слід починати з дози 10 мг/кг маси тіла 2 рази на добу. Залежно від клінічного ефекту та переносимості дозу можна збільшувати до 30 мг/кг маси тіла 2 рази на добу. Дозу не можна збільшувати або зменшувати більш ніж на 10 мг/кг маси тіла 2 рази на добу кожні два тижні. Рекомендується застосовувати мінімальну ефективну дозу. Лікар повинен призначити найбільш відповідну лікарську форму, спосіб застосування і кількість прийомів препарату залежно від маси тіла і дози.

Лікування дітям з масою тіла 25 кг і менше бажано розпочинати з леветирацетаму у формі розчину.

Дітям з масою тіла більше 50 кг дозування призначати за схемою, наведеною для дорослих.

Дорослим та дітям віком від 12 років з масою тіла більше 50 кг лікування слід розпочинати з дози 1000 мг /добу (по 500 мг 2 рази на добу). Залежно від клінічної картини і переносимості препарату добова доза може бути збільшена до максимальної – 3000 мг/добу (по 1500 мг 2 рази на добу). Змінювати дозу на 500 мг 2 рази на добу можна кожні 2-4 тижні.

Оскільки леветирацетам виводиться з організму нирками, призначаючи препарат пацієнтам із нирковою недостатністю та пацієнтам літнього віку дозу слід коригувати залежно від рівня кліренсу креатиніну (КК). Виходячи з концентрації сироваткового креатиніну КК для чоловіків можна розрахувати за формулою:

$$\text{КК (мл/хв)} = \frac{[140 - \text{вік (у роках)]} \times \text{маса тіла (кг)}}{72 \times \text{КК}_{\text{сироват.}} \text{ (мг/дл)}}$$

КК для жінок можна розрахувати, помноживши отримане значення на коефіцієнт 0,85.

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

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

Режим дозування при нирковій недостатності у дорослих і дітей з масою тіла більше 50 кг.

| Ступінь тяжкості ниркової недостатності                     | Кліренс креатиніну (мл /хв/1,73м <sup>2</sup> ) | Режим дозування                    |
|---|---|------------------------------------|
| Нормальна функція нирок                                     | >80   | від 500 до 1 500 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*) |   | від 500 до 1000 мг 1 раз на добу** |

\*У перший день лікування рекомендується прийом навантажувальної дози 750 мг.

\*\* Після діалізу рекомендується прийом додаткової дози 250-500 мг.

Для дітей з нирковою недостатністю слід застосовувати таку формулу (формула Шварца):

$$\text{КК (мл/хв/1,73 м}^2\text{)} = \frac{\text{Ріст (см)} \times k_s}{\text{Креатинін сироватки крові (мг/дл)}}$$

У дітей віком до 13 років та підлітків-дівчаток  $k_s = 0,55$ ; у підлітків-хлопчиків  $k_s = 0,7$ .

Рекомендації щодо корекції дози для дітей з порушенням функції нирок з масою тіла менше 50 кг.

| Ступінь тяжкості ниркової недостатності                  | Кліренс креатиніну (мл/хв/1,73 м <sup>2</sup> ) | Режим дозування                    |
|--|---|------------------------------------|
| Нормальна функція нирок                                  | > 80  | 10-30 мг/кг двічі на добу          |
| Легкий ступінь   | 50-79   | 10-20 мг/кг двічі на добу          |
| Середній ступінь   | 30-49   | 5-15 мг/кг двічі на добу           |
| Тяжкий ступінь   | < 30  | 5-10 мг/кг двічі на добу           |
| Термінальна стадія (пацієнти, що знаходяться на діалізі) | –   | 10-20 мг/кг один раз на добу(1, 2) |

(1) У перший день лікування рекомендується застосовувати насичувальну дозу леветирацетаму 15 мг/кг.

(2) Після діалізу рекомендується застосовувати додаткову дозу 5-10 мг/кг.

Пацієнтам з порушенням функції печінки легкого й середнього ступенів тяжкості режим дозування не потрібна.

У пацієнтів з важкими порушеннями функції печінки кліренс креатиніну може не повною мірою відображати ступінь ниркової недостатності. Тому для пацієнтів з кліренсом креатиніну <60 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> добу підтримуючу дозу рекомендовано зменшити на 50 %.

Пацієнтам літнього віку (від 65 років) з нирковою недостатністю необхідно коригувати дозу відповідно до кліренсу креатиніну (див. таблицю).

### **Діти.**

Препарат у формі таблеток не рекомендований до застосування дітям віком до 6 років. Вікові обмеження зумовлені формою захворювання надані у розділі «Показання». Дітям віком до 6 років або маса тіла яких менше 25 кг лікування слід розпочинати з препарату Левіцитам, оральний розчин, 100 мг/мл.

### **Монотерапія.**

Безпека та ефективність застосування препарату дітям віком до 16 років якості монотерапії не вивчена.

### **Передозування.**

*Симптоми:* сонливість, збудження, агресія, пригнічення дихання, сплутаність свідомості кома.

*Лікування:* у випадку гострого передозування необхідно промити шлунок або викликати блювання.

Спеціального антидоту немає. Якщо необхідно проводиться симптоматичне лікування в умовах стаціонару у т.ч. з використанням гемодіалізу (виводиться до 60 % леветирацетаму та 74 % первинного метаболіту).

### **Побічні реакції.**

#### *Загальна інформація з безпеки.*

До найчастіших побічних реакцій при застосуванні леветирацетаму належать назофарингіт, сонливість, головний біль, підвищена втомлюваність та запаморочення. Профіль безпеки леветирацетаму, як правило, схожий за віковими групами (дорослі і діти) щодо встановлених показань епілепсії.

#### *Діти.*

Відомо, що під час довгострокового дослідження найчастішими побічними ефектами, пов'язаними з леветирацетамом, у групі дітей віком до 4 років були дратівливість, судоми, сонливість, психомоторна гіперактивність, порушення сну та агресія.

У дослідженнях, при яких оцінили когнітивні та нейропсихологічні наслідки леветирацетаму у дітей віком від 4 до 16 років з первинними парціальними судомними нападами, встановлено, що препарат не відрізняється від плацебо стосовно зміни рівня уваги та пам'яті на тлі загальної оцінки популяції. Результати з оцінки поведінкових та емоційних функцій показали деяке посилення у пацієнтів, які застосовували леветирацетам, агресивної поведінки, що визначалося стандартизовано, з використанням відвалідованих засобів (CBCL – Achenbach Контрольний список дитячої поведінки). Однак у пацієнтів, які приймали леветирацетам у довгострокових дослідженнях, не відзначали погіршення у їхніх поведінкових та емоційних функціях, зокрема показники агресивної поведінки були не гірші, ніж базові.

#### *Перелік побічних реакцій.*

Побічні реакції, про які повідомлялося при застосуванні леветирацетаму, зазначені нижче з класифікацією органів та систем з визначенням їх частоти: дуже часто ( $\geq 1/10$ ); часто ( $\geq 1/100$  до  $<1/10$ ); нечасто ( $\geq 1/1000$  до  $<1/100$ ); рідко ( $\geq 1/10000$  до  $<1/1000$ ) і дуже рідко ( $<1/10000$ ).

*З боку центральної нервової системи:* дуже часто – сонливість, головний біль; часто – запаморочення, летаргія, судоми, тремор, порушення рівноваги; нечасто – амнезія, порушення уваги, сплутаність свідомості, погіршення пам'яті, розлади координації/атаксія, парестезія; рідко – гіперкінезія, дискінезія, хореоатетоз;

*з боку психіки:* часто – депресія, ворожість, агресивність, тривожність, безсоння, знервованість, дратівливість; нечасто – галюцинації, психотичні розлади, аномальна поведінка, гнів, спроби самогубства і думки про суїцид, панічні атаки, емоційна нестабільність, зміни настрою, збудження рідко – самогубство, розлад особистості, аномальні думки;

*з боку травної системи:* часто – абдомінальний біль, діарея, диспепсія, нудота, блювання; в окремих випадках – панкреатит;

*з боку печінки та жовчовивідних шляхів:* рідко – печінкова недостатність, гепатити; препарат впливає на результати печінкових проб;

*з боку обміну речовин:* часто – анорексія (ризик підвищується при одночасному застосуванні з топірамамом); нечасто – збільшення маси тіла, втрата маси тіла; рідко – гіпонатріємія;

*з боку органів слуху та вестибулярного апарату:* часто – вертиго;

*з боку органів зору:* нечасто – диплопія, втрата чіткості зору;

*з боку скелетних м'язів та з'єднувальної тканини:* нечасто – міалгія, м'язова слабкість;

*рани, інтоксикації та ускладнення:* нечасто – випадкові травми;

*інфекції та інвазії:* дуже часто – назофарингіт; рідко – інфекційні захворювання

*з боку дихальної системи:* часто – кашель;

*з боку імунної системи:* можливі прояви алергічних реакцій на леветирацетам або допоміжні речовини, що входять до складу препарату, рідко – реакція на лікарський засіб з еозинофілією та синдромом гіперчутливості до лікарського засобу (PRESS-синдром);

*з боку шкіри та її похідних:* часто – шкірне висипання; нечасто – алопеція (у деяких випадках відновлення волоссяного покриву спостерігалось після відміни препарату), свербіж, екзема; рідко – токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса-Джонсона, мультиформна еритема;

*з боку крові:* нечасто – тромбоцитопенія, лейкопенія; рідко – нейтропенія, панцитопенія (в деяких випадках з пригніченням кісткового мозку), агранулоцитоз;

*загальні розлади:* часто – астенія/стомлюваність.

**Термін придатності.** 3 роки.

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

**Упаковка.** По 10 таблеток у блістері; по 3 або 6 блістерів у картонній пачці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.** ТОВ «Фарма Старт».

**Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.** Україна, 03124, м. Київ, бул. І. Лепсе, 8.

**ІНСТРУКЦІЯ**  
**по медичному застосуванню лікарського засобу**

**ЛЕВИЦИТАМ 250**  
**(LEVICITAM250)**

## ЛЕВИЦИТАМ 500 (LEVICITAM500)

### **Состав:**

*действующее вещество:* леветирацетам;

1 таблетка содержит леветирацетама 250 мг или 500 мг;

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

**Лекарственная форма.** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

*Основные физико-химические свойства:* таблетки 250 мг или 500 мг – таблетки круглой формы с двояковыпуклой поверхностью, покрытые пленочной оболочкой белого цвета.

**Фармакотерапевтическая группа.** Противоэпилептические средства. Леветирацетам.

Код АТХ N03A X14.

### **Фармакологические свойства.**

*Фармакодинамика.*

Леветирацетам – производное пирролидона (S-энантиомер альфа-этил-2-оксо-1-пирролидин-ацетамида) – по химической структуре отличается от известных противоэпилептических лекарственных средств. Механизм действия леветирацетама недостаточно изучен, но установлено, что он отличается от механизма действия известных противоэпилептических препаратов. На основании проведенных исследований *in vitro* и *in vivo* допускают, что леветирацетам не изменяет основных характеристик нервной клетки и нормальную нейротрансмиссию. Исследования *in vitro* показали, что леветирацетам влияет на внутринейрональные уровни  $Ca^{2+}$  путем частичного угнетения тока через  $Ca^{2+}$  каналы N-типа и снижение высвобождения  $Ca^{2+}$  из интранейрональных депо. Он также частично нивелирует угнетение ГАМК- и глицин-регулируемого тока, вызванное действием цинка и  $\beta$ -карболинами. Кроме того, в ходе исследований *in vitro* леветирацетам связывался со специфичными участками в тканях мозга грызунов. Местом связывания является белок синаптических везикул 2A, который принимает участие в слиянии везикул и высвобождении нейротрансмиттеров. Сродство леветирацетама и соответствующих аналогов к белку синаптических везикул 2A коррелировало с мощностью их противосудорожного действия в моделях аудиогенной эпилепсии у мышей. Эти результаты дают возможность предположить, что взаимодействие между леветирацетамом и белком синаптических везикул 2A может частично объяснить механизм противоэпилептического действия препарата.

Леветирацетам обеспечивает защиту от судорог в широком спектре моделей парциальных и первично генерализованных приступов у животных, не вызывая просудорожного эффекта. Основной метаболит неактивный.

Активность препарата подтверждена относительно как фокальных, так и генерализованных эпилептических приступов (эпилептиформные проявления/ фотопароксизмальная реакция).

*Фармакокинетика.*

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

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



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

**Всасывание.** После перорального приема леветирацетам хорошо абсорбируется из пищеварительного тракта. Степень всасывания леветирацетама не зависит от дозы и времени приема пищи. Биодоступность составляет примерно 100 %. Максимальная концентрация в плазме ( $C_{max}$ ) достигается через 1,3 часа после перорального приема леветирацетама в дозе 1000 мг и при однократном приеме составляет 31 мкг/мл, после повторного приема (2 раза в сутки) – 43 мкг/мл. Равновесная концентрация достигается через 2 суток при двукратном приеме препарата.

**Распределение.** Данных о распределении препарата в тканях человека нет. Связывание леветирацетама и его основного метаболита с белками плазмы составляет менее 10 %. Объем распределения ( $V_d$ ) составляет примерно 0,5-0,7 л/кг, что приблизительно равно общему объему воды в организме.

**Метаболизм.** Метаболизм леветирацетама в организме человека незначительный. Основной путь метаболизма (24 % дозы) – ферментный гидролиз ацетамидной группы. Образование основного фармакологически неактивного метаболита (исб L057) происходит без участия цитохрома P450 печени. Гидролиз ацетамидной группы наблюдается в большом количестве клеток, включая клетки крови. Также были определены два второстепенных метаболита. Один образуется вследствие гидроксирования пирролидинового кольца (1,6 % от дозы), второй – вследствие размыкания пирролидинового кольца (0,9 % от дозы).

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

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

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

В культуре гепатоцитов человека леветирацетам проявлял слабое влияние либо совсем не влиял на конъюгацию этинилэстрадиола или на CYP1A1/2. В высоких концентрациях (680 мкг/мл) леветирацетам вызывал слабую индукцию CYP2B6 и CYP3A4, однако в концентрациях, приближенно подобных  $C_{max}$  после повторного применения 1500 мг дважды в сутки, это влияние не было биологически значимым. Поэтому взаимодействие леветирацетама с другими веществами или наоборот маловероятно.

**Выведение.** Период полувыведения ( $T_{1/2}$ ) препарата из плазмы крови взрослого человека составляет  $7 \pm 1$  час и не зависит от способа введения и режима дозирования. Средний уровень общего клиренса составляет 0,96 мл/мин/кг. 95 % препарата выводится почками (приблизительно 93 % дозы выводится на протяжении 48 часов). С калом выводится только 0,3 % дозы. Кумулятивное выведение с мочой леветирацетама и его основного метаболита составляет соответственно 66 % и 24 % от дозы в первые 48 часов. Почечный клиренс леветирацетама и неактивного основного метаболита (исб L057) составляет 0,6 и 4,2 мл/мин/кг, что свидетельствует о выведении леветирацетама путем гломерулярной фильтрации с дальнейшей реабсорбцией в канальцах и что основной метаболит также выводится путем активной канальцевой секреции вдобавок к гломерулярной фильтрации. Выведение леветирацетама коррелируется с клиренсом креатинина.

**Пациенты пожилого возраста.**

У пациентов пожилого возраста период полувыведения увеличивается на 40 % и составляет 10-11 часов, что связано с ухудшением функции почек у этой категории пациентов (см. раздел «Способ применения и дозы»).

**Нарушение функции почек.**

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

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

### *Нарушение функции печени.*

У пациентов с нарушением функции печени легкой и средней степеней тяжести значимых изменений клиренса леветирацетама не происходит. У пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени клиренс леветирацетама снижается более чем на 50 %, но это обусловлено преимущественно снижением почечного клиренса.

### *Дети 4-12 лет.*

После применения разовой дозы (20 мг/кг) у детей, больных эпилепсией, период полувыведения леветирацетама составляет 6 часов. Видимый клиренс составляет 1,43 мл/мин/кг. После повторного перорального применения (20-60 мг/кг/сутки) у больных эпилепсией детей (4-12 лет) леветирацетам всасывается быстро. Фармакокинетика леветирацетама у детей носит линейный характер, и в интервале доз от 20 до 60 мг/кг/сутки  $C_{max}$  достигается через 0,5-1 час. Период полувыведения составляет около 5 часов. Видимый общий клиренс – 1,1 мл/мин/кг.

## **Клинические характеристики.**

### ***Показания.***

Монотерапия (препарат первого выбора) при лечении:

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

Как дополнительная терапия при лечении:

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

### ***Противопоказания.***

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

### ***Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.***

Препарат не взаимодействует с другими противосудорожными препаратами (фенитоином, карбамазепином, вальпроевой кислотой, фенобарбиталом, ламотриджином, габапентином, примидоном).

Допускается, что клиренс леветирацетама на 22 % выше у детей, которые принимают ферментосодержащие противосудорожные средства, однако коррекция дозы не нужна.

Леветирацетам в суточной дозе 1000 мг не изменяет фармакокинетики пероральных противозачаточных средств (этинилэстрадиола и левоноргестрела); эндокринные показатели (уровни лютеинизирующего гормона и прогестерона) не изменяются. Леветирацетам в суточной дозе 2000 мг не изменяет фармакокинетики дигоксина и варфарина; значение протромбинового времени остается неизменным. Дигоксин, пероральные противозачаточные средства и варфарин, в свою очередь, не влияют на фармакокинетику леветирацетама.

Есть данные о том, что пробенецид (500 мг 4 раза в сутки), блокируя секрецию почечных канальцев, подавляет почечный клиренс основного метаболита леветирацетама, но не самого леветирацетама.

Однако концентрации этого метаболита остаются низкими. Ожидается, что другие препараты, которые выводятся с помощью активной канальцевой секреции, также способны снижать почечный клиренс метаболита. Влияние леветирацетама на пробенецид не исследовали, влияние леветирацетама на другие препараты, которые активно секретируются, например, нестероидные противовоспалительные средства, сульфаниламиды и метотрексат, неизвестно. Нет данных о влиянии антацидных препаратов на всасывание леветирацетама. Степень всасывания леветирацетама не меняется в зависимости от приема пищи, но скорость всасывания снижается. Данные относительно взаимодействия леветирацетама с алкоголем отсутствуют.

### ***Особенности применения.***

При необходимости прекращения приема препарата отмену рекомендуется проводить постепенно (например, у взрослых и детей с массой тела 50 кг и больше – уменьшая разовую дозу на 500 мг дважды в сутки каждые 2-4 недели; у детей с массой тела меньше 50 кг – уменьшение разовой дозы должно осуществляться не более чем на 10 мг/кг массы тела дважды в сутки каждые 2 недели).

Известные на данное время данные относительно применения препарата детям не допускают влияния на процессы роста и полового созревания.

Препарат следует применять с осторожностью пациентам пожилого возраста (от 65 лет); при тяжелых нарушениях функции печени; почечной недостаточности. Поскольку леветирацетам выводится из организма почками, при назначении препарата пациентам с почечной недостаточностью и пациентам пожилого возраста дозу необходимо корректировать в зависимости от уровня клиренса креатинина.

Пациентам с тяжелыми нарушениями печеночных функций рекомендуется провести оценку функций почек перед тем, как определить дозу препарата.

У пациентов, которые получали лечение противоэпилептическими препаратами (в т.ч. леветирацетамом), отмечались случаи суицида, попыток суицида и суицидальных мыслей.

Мета-анализ результатов рандомизированных плацебоконтролируемых исследований показал незначительное увеличение риска возникновения суицидальных мыслей и поведения. Механизм возникновения такого риска не изучен. В связи с наличием такого риска пациентов следует контролировать по признакам депрессии и/или суицидальных мыслей, и при необходимости, проводить корректировку лечения. Пациентов (или их опекунов) следует предупредить о необходимости сообщать врачу о появлении каких-либо симптомов депрессии и/или суицидальных мыслей.

#### ***Применение в период беременности или кормления грудью.***

Результаты исследований на животных свидетельствуют о репродуктивной токсичности леветирацетама. Анализ данных около 1000 женщин из реестров беременных, которым применяли монотерапию леветирацетамом в течение I триместра беременности, не подтвердил существенное увеличение риска тяжелых аномалий развития, хотя такой риск не может быть полностью исключен. Применение нескольких противоэпилептических препаратов потенциально увеличивает вероятность возникновения аномалий развития плода в сравнении с монотерапией. Препарат не следует применять в период беременности, за исключением случаев назначения препарата по жизненным показаниям, поскольку необходимо учитывать, что перерывы в проведении противоэпилептической терапии могут привести к ухудшению состояния, что может нанести вред здоровью как матери, так и плода. Леветирацетам не следует применять также женщинам репродуктивного возраста, которые не применяют контрацепцию. Как и при применении других противоэпилептических препаратов, физиологические изменения в период беременности могут изменять концентрацию леветирацетама. Наиболее выраженное снижение концентрации леветирацетама может быть в III триместре (до 60 % от исходной концентрации до беременности). Леветирацетам проникает в грудное молоко, поэтому кормление грудью не рекомендовано. Если же леветирацетам необходимо применять в период кормления грудью, необходимо взвесить пользу и риск лечения, а также важность кормления грудью.

#### ***Влияние на репродуктивную функцию.***

Не обнаружено влияния на репродуктивную функцию в исследованиях на животных. Потенциальный риск для человека не известен, потому что клинические данные отсутствуют.

#### ***Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами.***

Исследований по изучению влияния препарата на способность управлять автотранспортом и работать с механизмами не проводили. Из-за возможной индивидуальной чувствительности некоторые пациенты могут отмечать сонливость и другие симптомы, связанные с влиянием на центральную нервную систему, особенно в начале лечения или в процессе увеличения дозы. Поэтому таким пациентам следует быть осторожными при выполнении работ, требующих повышенной концентрации внимания, например при управлении автомобилем или работе с механизмами.

#### ***Способ применения и дозы.***

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

Монотерапию у взрослых и детей с 16 лет следует начинать с дозы 500 мг/сутки (по 250 мг 2 раза в сутки). Через 2 недели доза может быть увеличена до 1000 мг/сутки (по 500 мг 2 раза в сутки). В дальнейшем дозу леветирацетама можно увеличивать на 250 мг дважды в сутки каждые две недели в зависимости от клинической картины. Максимальная суточная доза составляет 3000 мг/сутки (по 1500 мг 2 раза в сутки).

Дополнительная терапия.

В качестве дополнительной терапии у детей с 6 лет и массой тела менее 50 кг лечение следует начинать с дозы 10 мг/кг массы тела 2 раза в сутки. В зависимости от клинического эффекта и переносимости дозу можно увеличивать до 30 мг/кг массы тела 2 раза в сутки. Дозу нельзя увеличивать или уменьшать более чем на 10 мг/кг массы тела 2 раза в сутки каждые две недели. Рекомендуется применять минимальную эффективную дозу. Врач должен назначить наиболее соответствующую лекарственную форму, способ применения и количество приемов препарата в зависимости от массы тела и дозы.

Лечение детям с массой тела 25 кг и меньше желательно начинать с леветирацетама в форме раствора. Детям с массой тела больше 50 кг дозирование назначать по схеме, приведенной для взрослых.

Взрослым и детям с 12 лет с массой тела более 50 кг лечение следует начинать с дозы 1000 мг/сутки (по 500 мг 2 раза в сутки). В зависимости от клинической картины и переносимости препарата суточная доза может быть увеличена до максимальной – 3000 мг/сутки (по 1500 мг 2 раза в сутки). Изменять дозу на 500 мг 2 раза в сутки можно 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 уровня клиренса креатинина (КК).

Исходя из концентрации сывороточного креатинина, КК для мужчин можно рассчитать по формуле:

$$[140 - \text{возраст (в годах)}] \times \text{масса тела (кг)}$$

$$\text{КК (мл/мин)} = \frac{\text{-----}}{72 \times \text{КК}_{\text{сыворот.}} \text{ (мг/дл)}}$$

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

Затем КК корректируют соответственно площади поверхности тела (ППТ), как показано далее:

$$\text{КК (мл/мин)}$$

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

Режим дозирования при почечной недостаточности у взрослых и детей с массой тела больше 50 кг.

| Степень тяжести почечной недостаточности                | Клиренс креатинина (мл /мин/1,73 м <sup>2</sup> ) | Режим дозирования                 |
|---|---|-----------------------------------|
| Нормальная функция почек                                | >80   | от 500 до 1 500 мг 2 раза в сутки |
| Легкая степень  | 50-79   | от 500 до 1000 мг 2 раза в сутки  |
| Средняя степень   | 30-49   | от 250 до 750 мг 2 раза в сутки   |
| Тяжелая степень   | <30   | от 250 до 500 мг 2 раза в сутки   |
| Терминальная стадия (пациенты, находящиеся на диализе*) |   | от 500 до 1000 мг 1 раз в сутки** |

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

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

Для детей с почечной недостаточностью следует применять такую формулу (формула Шварца):

$$\text{Рост (см)} \times k_s$$

КК (мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) = -----

Креатинин сыворотки крови (мг/дл)

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

Рекомендации по коррекции дозы для детей с нарушением функции почек с массой тела меньше 50 кг.

| Степень тяжести почечной недостаточности               | Клиренс креатинина (мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> ) | Режим дозирования                              |
|--|--|--|
| Нормальная функция почек                               | > 80   | 10-30 мг/кг дважды в сутки                     |
| Легкая степень   | 50-79  | 10-20 мг/кг дважды в сутки                     |
| Средняя степень  | 30-49  | 5-15 мг/кг дважды в сутки                      |
| Тяжелая степень  | < 30   | 5-10 мг/кг дважды в сутки                      |
| Терминальная стадия (пациенты, находящиеся на диализе) | –  | 10-20 мг/кг один раз в сутки <sup>(1, 2)</sup> |

(1) В первый день лечения рекомендуется применять насыщающую дозу леветирацетама 15 мг/кг.

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

Пациентам с нарушениями функции печени легкой и средней степени тяжести коррекция режима дозирования не требуется.

У пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени клиренс креатинина может не в полной мере отображать степень почечной недостаточности. Поэтому для пациентов с клиренсом креатинина <60 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> суточную поддерживающую дозу рекомендовано снизить на 50 %. Пациентам пожилого возраста (от 65 лет) с почечной недостаточностью необходимо корректировать дозу в соответствии с клиренсом креатинина (см. таблицу).

### **Дети.**

Препарат в форме таблеток не рекомендуется для применения детям до 6 лет. Возрастные ограничения, предопределенные формой заболевания, представлены в разделе «Показания». Детям до 6 лет или масса тела которых меньше 25 кг, лечение следует начинать с препарата Левицитам, оральный раствор, 100 мг/мл.

*Монотерапия.* Безопасность и эффективность применения препарата детям до 16 лет в качестве монотерапии не изучена.

### **Передозировка.**

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

*Лечение:* в случае острой передозировки необходимо промыть желудок или вызвать рвоту. Специального антидота нет. При необходимости проводится симптоматическое лечение в условиях стационара в т.ч. с использованием гемодиализа (выводится до 60 % леветирацетама и 74 % первичного метаболита).

### **Побочные реакции.**

*Общая информация по безопасности.*

К наиболее частым побочным реакциям при применении леветирацетама относятся назофарингит, сонливость, головная боль, повышенная утомляемость и головокружение. Профиль безопасности леветирацетама, как правило, похож по возрастным группам (взрослые и дети) относительно установленных показаний эпилепсии.

### **Дети.**

Известно, что во время долгосрочного исследования наиболее частыми побочными эффектами, связанными с леветирацетамом, в группе детей до 4 лет были раздражительность, судороги, сонливость, психомоторная гиперактивность, нарушение сна и агрессия.

Исследованиями, в которых оценили когнитивные и нейропсихологические последствия леветирацетама у детей с 4 до 16 лет с первичными парциальными судорожными приступами, установлено, что препарат не отличается от плацебо относительно изменения уровня внимания и памяти на фоне общей оценки популяции.

Результаты по оценке поведенческих и эмоциональных функций показали некоторое усиление у пациентов, принимавших леветирацетам, агрессивного поведения, которое определялось стандартизировано, с использованием отвалидированных средств ( CBCL-Achenbach Контрольный список детского поведения). Однако у пациентов, которые принимали леветирацетам в долгосрочных исследованиях, не отмечали ухудшения в их поведенческих и эмоциональных функциях, в частности показатели агрессивного поведения были не хуже, чем базовые.

*Перечень побочных реакций.*

Побочные реакции, о которых уведомлялось при применении леветирацетама, указаны ниже по классификации органов и систем с определением их частоты: очень часто ( $\geq 1/10$ ); часто ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); нечасто ( $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ); редко ( $\geq 1/10000$  до  $< 1/1000$ ) и очень редко ( $< 1/10000$ ).

*Со стороны центральной нервной системы:* очень часто – сонливость, головная боль; часто – головокружение, летаргия, судороги, тремор, нарушение равновесия; нечасто – амнезия, нарушение внимания, спутанность сознания, ухудшение памяти, расстройства координации/атаксия, парестезия; редко – гиперкинезия, дискинезия, хореоатетоз;

*со стороны психики:* часто – депрессия, враждебность, агрессивность, тревожность, бессонница, нервозность, раздражительность; нечасто – галлюцинации, психотические расстройства, аномальное поведение, гнев, попытки самоубийства и мысли о суициде, панические атаки, эмоциональная нестабильность, изменения настроения, возбуждение; редко – самоубийство, расстройство личности, аномальные мысли;

*со стороны пищеварительной системы:* часто – абдоминальная боль, диарея, диспепсия, тошнота, рвота, в отдельных случаях – панкреатит;

*со стороны печени и желчевыводящих путей:* редко – печеночная недостаточность, гепатиты; препарат влияет на результаты печеночных проб;

*со стороны обмена веществ:* часто – анорексия (риск повышается при одновременном применении с топираматом); нечасто – увеличение массы тела, уменьшение массы тела; редко – гипонатриемия;

*со стороны органов слуха и вестибулярного аппарата:* часто – вертиго;

*со стороны органов зрения:* нечасто – диплопия, потеря четкости зрения;

*со стороны скелетных мышц и соединительной ткани:* нечасто – миалгия, мышечная слабость;

*раны, интоксикации и осложнения:* нечасто – случайные травмы;

*инфекции и инвазии:* очень часто – назофарингит; редко – инфекционные заболевания;

*со стороны дыхательной системы:* часто – кашель;

*со стороны иммунной системы:* возможны проявления аллергических реакций на леветирацетам или вспомогательные вещества, входящие в состав препарата, редко – реакция на лекарственное средство с эозинофилией и синдромом гиперчувствительности к лекарственному средству (DRESS-синдром);

*со стороны кожи и ее производных:* часто – кожная сыпь; нечасто – алопеция (в некоторых случаях восстановление волосяного покрова наблюдалось после отмены препарата), зуд, экзема; редко – токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса–Джонсона, мультиформная эритема;

*со стороны крови:* нечасто – тромбоцитопения, лейкопения; редко – нейтропения, панцитопения (в некоторых случаях с угнетением костного мозга), агранулоцитоз;

*общие расстройства:* часто – астения/утомляемость.

**Срок годности.** 3 года.

**Условия хранения.**

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

**Упаковка.** По 10 таблеток в блистере; по 3 или 6 блистеров в картонной пачке.

**Категория отпуска.** По рецепту.

**Производитель.** ООО «Фарма Старт».

**Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности.**

Украина, 03124, г. Киев, бул. И. Лепсе, 8.