

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

**ЛЕВІЦИТАМ**  
**(LEVICITAM)**

**Склад:**

*діюча речовина:* levetiracetam;

1 мл розчину містить леветирацетаму 100 мг;

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

**Лікарська форма.** Розчин оральний.

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

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

**Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

Леветирацетам є похідним піролідону (S-енантіомер альфа-етил-2-оксо-1-піролідин-ацетаміду), за хімічною структурою відрізняється від відомих протиепілептичних лікарських засобів. Механізм дії 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 основні характеристики нервової клітини і нормальну нейротрансмісію. Дослідження *in vitro* показали, що леветирацетам впливає на внутрішньонейрональні рівні  $Ca^{2+}$  шляхом часткового пригнічення току через  $Ca^{2+}$  канали N-типу та зниження вивільнення  $Ca^{2+}$  з інтранейрональних депо. Він також частково нівелює пригнічення ГАМК- та гліцин-регульованого току, зумовлене дією цинку та  $\beta$ -карболінами. Крім того, у ході досліджень *in vitro* леветирацетам зв'язувався зі специфічними ділянками у тканинах мозку гризунів. Місцем зв'язування є білок синаптичних везикул 2A, що бере участь у злитті везикул та вивільненні нейротрансмітерів. Спорідненість леветирацетаму та відповідних аналогів до білка синаптичних везикул 2A корелювала із потужністю їх протисудомної дії у моделях аудіогенної епілепсії у мишей. Ці результати дають змогу припустити, що взаємодія між леветирацетамом та білком синаптичних везикул 2A може частково пояснювати механізм протиепілептичної дії препарату.

Леветирацетам забезпечує захист від судом у широкому спектрі моделей парціальних та первинногенералізованих 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 був подібним у здорових добровольців та хворих на епілепсію. Завдяки повному та лінійному всмоктуванню рівні препарату у плазмі можна передбачити, виходячи з пероральної дози леветирацетаму, вираженої у мг/кг маси тіла. Тому контролювати плазмові рівні леветирацетаму немає потреби.

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

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

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

Метаболізм. Метаболізм леветирацетаму у людини незначний. Основним шляхом метаболізму (24 % дози) є ферментний гідроліз ацетамідної групи. Ізоформи печінкового цитохрому P450 не беруть участі в утворенні основного метаболіту – *ucb L057*. Гідроліз ацетамідної групи спостерігався у великій кількості клітин, включаючи клітини крові. Метаболіт *ucb L057* фармакологічно неактивний. Також були визначені два другорядних метаболіти. Один утворювався 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 та його основний метаболіт не пригнічували активність основних ізоформ цитохрому P450 (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 та 1A2), глюкуронілтрансферази (UGT1A1 та UGT1A6) та епоксидгідроксилази. Також леветирацетам не пригнічує глюкуронидацію вальпроевої кислоти *in vitro*.

У культурі гепатоцитів людини леветирацетам виявляв 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, близьких до  $C_{max}$  після повторного застосування 1500 мг двічі на добу, цей вплив не був біологічно значущим. Тому взаємодія леветирацетаму з іншими речовинами мало ймовірна.

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

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

Кумулятивне виведення з сечею леветирацетаму та його основного метаболіту становило 66 % та 24 % від дози відповідно в перші 48 годин. Нирковий кліренс леветирацетаму та *ucb L057* становить 0,6 та 4,2 мл/хв/кг відповідно, що свідчить про виведення леветирацетаму шляхом гломерулярної фільтрації з

подальшою реабсорбцією у канальцях і що основний метаболіт також виводиться шляхом активної канальцевої секреції на додачу до гломерулярної фільтрації. Виведення леветирацетаму корелює з кліренсом креатиніну.

*Пацієнти літнього віку.*

У літніх пацієнтів період напіввиведення зростає приблизно на 40 % (10-11 годин). Це пов'язано з погіршенням функцій нирок у цієї популяції.

*Діти віком 4-12 років.*

Після застосування разової дози (20 мг/кг) у дітей, хворих на епілепсію, період напіввиведення леветирацетаму становив 6 годин. Видимий кліренс становив 1,43 мл/хв/кг. Після повторного перорального застосування (20-60 мг/кг/добу) у хворих на епілепсію дітей (4-12 років) леветирацетам всмоктувався швидко. Пікові концентрації у плазмі крові досягалися через 0,5-1 годину після прийому дози. Пікові концентрації та площа зони під кривою залежності концентрації від часу зростали лінійно і залежали від дози. Період напіввиведення становив приблизно 5 годин; видимий загальний кліренс – 1,1 мл/хв/кг.

*Немовлята та діти (віком до 4 років).*

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

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

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

*Порушення функції нирок.*

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

В ануричних пацієнтів із термінальною стадією хвороби нирок період напіввиведення становив приблизно 25 та 3,1 години відповідно у період між сеансами діалізу та під час його проведення. Протягом типового 4-годинного сеансу діалізу виводився 51 % леветирацетаму.

*Порушення функції печінки.*

Фармакокінетика леветирацетаму не змінювалася у пацієнтів з легкими та помірними порушеннями функції печінки (клас А та В за шкалою Чайлда–П'ю). У пацієнтів із тяжкими порушеннями функції печінки (клас С за шкалою Чайлда–П'ю) загальний кліренс був на 50 % нижче, ніж у пацієнтів з нормальною функцією печінки, але це було обумовлено переважно зниженням ниркового кліренсу.

Пацієнтам з легкими та помірними порушеннями функції печінки корекція дози не потрібна. У пацієнтів із тяжким порушенням печінкових функцій кліренс креатиніну може не повною мірою відображати тяжкість ниркової недостатності. Тому, якщо кліренс креатиніну становить <60 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>, підтримуючу добову дозу рекомендується зменшити на 50 %.

## **Клінічні характеристики.**

### **Показання.**

Моноterapia (препарат першого вибору) при лікуванні:

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

Як додаткова терапія при лікуванні:

- парціальних нападів із вторинною генералізацією або без такої у дорослих і дітей з масою тіла від 7 кг хворих на епілепсію (у цій лікарській формі);
- міоклонічних судом у дорослих і підлітків від 12 років, хворих на ювенільну міоклонічну епілепсію;
- первинногенералізованих судомних (тоніко-клонічних) нападів у дорослих і підлітків 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 (фенітоїн, карбамазепін, вальпроєва кислота, фенобарбітал, ламотриджин, габапентин і примідон). Необхідно враховувати, що кліренс леветирацетаму на 20 % вище у дітей, які приймають ферментовмісні протисудомні засоби. Корекція дози не потрібна.

Пробенецид (500 мг 4 рази на добу) – препарат, що блокує секрецію ниркових канальців, пригнічує нирковий кліренс основного метаболіту, але не самого леветирацетаму. Однак концентрації цього метаболіту залишаються низькими. Очікується, що інші препарати, що виводяться за допомогою активної канальцевої секреції, також здатні знижувати нирковий кліренс метаболіту. Вплив леветирацетаму на пробенецид не досліджувався, вплив леветирацетаму на інші препарати, що активно секретуються, наприклад НПЗП, сульфонаміди та метотрексат, невідомий.

Леветирацетам у добовій дозі 1000 мг не змінює фармакокінетику пероральних протизаплідних засобів (етинілестрадіолу і левоноргестрелу). Ендокринні показники (рівні ЛГ та прогестерону) не змінювалися. Леветирацетам у добовій дозі 2000 мг не змінює фармакокінетику дигоксину й варфарину. Значення протромбінового часу залишалися незмінними. Дигоксин, пероральні протизаплідні засоби й варфарин, у свою чергу, не впливають на фармакокінетику леветирацетаму.

Немає даних про вплив антацидних препаратів на всмоктування леветирацетаму. Ступінь всмоктування леветирацетаму не змінювався залежно від прийому їжі, але швидкість всмоктування знижувалась. Даних про взаємодії леветирацетаму з алкоголем немає.

### ***Особливості застосування.***

Якщо необхідно припинити прийом препарату, відміну рекомендується проводити поступово (наприклад, для дорослих та підлітків з масою тіла 50 кг та більше зменшуючи дозу 500 мг 2 рази на добу кожні 2-4 тижні; для немовлят віком від 6 місяців, дітей та підлітків з масою тіла від 10 до 50 кг слід знижувати дозу не більше ніж на 10 мг/кг 2 рази на добу кожні 2 тижні; для немовлят віком до 6 місяців з масою тіла від 7 кг дозу слід знижувати не більше ніж на 7 мг/кг 2 рази на добу кожні 2 тижні).

Слід застосовувати з обережністю пацієнтам літнього віку (понад 65 років); при тяжких порушеннях функції печінки або нирковій недостатності.

Пацієнтам із нирковою недостатністю може знадобитися корекція дози леветирацетаму. У пацієнтів із тяжкими порушеннями печінкових функцій рекомендується провести оцінку функції нирок перед тим, як призначати дозу препарату.

Випадки суїциду, спроб суїциду та суїцидальних думок відмічались у пацієнтів, які отримували лікування протиепілептичними препаратами (у т. ч. леветирацетамом). Мета-аналіз результатів рандомізованих, плацебоконтрольованих досліджень показав незначне збільшення ризику виникнення суїцидальних думок та поведінки. Механізм виникнення такого ризику не вивчений. У зв'язку з наявністю такого ризику, пацієнтів слід контролювати

щодо ознак депресії чи/або суїцидальних думок, та, при необхідності, проводити коригування лікування Пацієнтів (або їх опікунів) слід попередити про необхідність повідомляти про будь-які симптоми депресії та/або суїцидальних думок своєму лікарю.

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

Немає достатньо даних щодо безпеки застосування препарату у дітей з епілепсією до 1 року.

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

*Застосування у період вагітності або годування груддю.*

Результати дослідів на тваринах свідчать про наявність репродуктивної токсичності.

Аналіз даних близько 1000 жінок з реєстрів вагітних, яким застосовували монотерапію леветирацетамом протягом I триместру вагітності, не підтвердив суттєве збільшення ризику тяжких аномалій розвитку, хоча такий ризик не може бути повністю виключений. Застосування декількох протиепілептичних засобів потенційно збільшує ймовірність виникнення аномалій розвитку плода, порівняно з монотерапією.

Леветирацетам не слід застосовувати у період вагітності окрім випадків абсолютної необхідності, а також жінкам дітородного віку, які не застосовують контрацепцію. Як і у випадку з іншими протиепілептичними препаратами, фізіологічні зміни в період вагітності можуть змінювати концентрацію леветирацетаму. Зниження концентрації леветирацетаму найбільш виражене у

III триместрі вагітності (до 60 % від початкової концентрації до вагітності). Припинення застосування протиепілептичних засобів може призвести до загострення хвороби і зашкодити матері та плоду.

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

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

Досліджень з вивчення впливу препарату на здатність керувати автотранспортом і працювати з механізмами не проводили. Через можливу індивідуальну чутливість деякі пацієнти можуть відзначати сонливість і інші симптоми, пов'язані із впливом на центральну нервову систему, особливо на початку лікування або в процесі збільшення дози. Тому таким пацієнтам слід утримуватися від діяльності, що потребує швидкості психомоторних реакцій, наприклад при керуванні автомобілем або роботі з механізмами.

*Спосіб застосування та дози.*

Препарат застосовують внутрішньо, незалежно від прийому їжі. Розчин оральний можна приймати безпосередньо або розвівши у стакані води. Добову дозу розподіляють на два однакових прийоми.

Монотерапія

Монотерапію у дорослих і підлітків віком від 16 років слід починати з дози 500 мг (по 250 мг 2 рази на добу). Через 2 тижні дозу можна збільшити до терапевтичної – 1000 мг (по 500 мг 2 рази на добу) В подальшому дозу можна збільшувати на 250 мг 2 рази на добу кожні 2 тижні залежно від клінічної відповіді. Максимальна добова доза становить 3000 мг (1500 мг 2 рази на добу).

Додаткова терапія

Лікар повинен призначити найбільш відповідну лікарську форму, спосіб застосування та кількість прийомів препарату залежно від маси тіла та дози.

*Дорослі та діти (12-17 років) з масою тіла 50 кг або більше*

Початкова терапевтична доза становить 1000 мг/добу. З цієї дози можна починати у перший день лікування.

Залежно від клінічної відповіді та переносимості добу дозу можна збільшити до 3000 мг/добу. Дозу можна збільшувати чи зменшувати на 1000 мг/добу кожні 2-4 тижні.

*Немовлята віком 6-23 місяці, діти (2-11 років) та підлітки (12-17 років) з масою тіла менше*

*50 кг*

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

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

Рекомендовані дози для дітей з масою тіла >10 кг та віком понад 6 місяців:

Маса тіла	Початкова доза – 10 мг/кг 2 рази на добу	Максимальна доза – 30 мг/кг 2 рази на добу
10 кг	100 мг 2 рази на добу	300 мг 2 рази на добу
15 кг	150 мг 2 рази на добу	450 мг 2 рази на добу
20 кг	200 мг 2 рази на добу	600 мг 2 рази на добу
25 кг	250 мг 2 рази на добу	750 мг 2 рази на добу
Від 50 кг	500 мг 2 рази на добу	1500 мг 2 рази на добу

Дітям з масою тіла 50 кг та більше застосовують ті самі дози, що і дорослим.

*Немовлята віком до 6 місяців та з масою тіла від 7 кг*

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

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

Дози, рекомендовані для немовлят віком до 6 місяців:

Маса тіла	Початкова доза – 7 мг/кг 2 рази на добу	Максимальна доза – 21 мг/кг 2 рази на добу
7 кг	49 мг (0,5 мл) 2 рази на добу	147 мг (1,5 мл) 2 рази на добу

*Пацієнти з порушенням функції нирок*

Добову дозу леветирацетаму необхідно підбирати індивідуально, відповідно до функції нирок, оскільки від неї залежить кліренс препарату. Рекомендації щодо корекції дози для дітей із порушенням функції нирок спираються на результати дослідження дорослих пацієнтів із порушенням ниркових функцій.

Дозу препарату слід коригувати, як показано у таблицях нижче. Спочатку необхідно визначити кліренс креатиніну пацієнта (КК) у мл/хв/1,73<sup>2</sup>м

У дорослих КК у мл/хв можна розрахувати за рівнем креатиніну у сироватці за такою формулою:





