

Листок - вкладыш  
(инструкция по медицинскому применению лекарственного средства)

ЛЕВИПИЛ (LEVIPIL)

**1. Название лекарственного средства:** Левипил (Levipil)

Международное непатентованное название: Леветирацетам (Levetiracetam).

**2. Количественный и качественный состав**

Каждый миллилитр концентрата содержит 100 мг леветирацетама.

Каждый флакон 5 мл содержит 500 мг леветирацетама.

Каждый флакон содержит 19 мг натрия.

Полный перечень вспомогательных веществ см. раздел 5.1.

**3. Лекарственная форма:** Концентрат для приготовления раствора для инфузий.

*Описание*

Прозрачный бесцветный раствор без видимых частиц.

**4. Клинические характеристики**

**4.1. Показания к применению**

Левипил показан в качестве *монотерапии* при лечении парциальных приступов с вторичной генерализацией или без нее у взрослых и подростков в возрасте старше 16 лет с недавно диагностированной эпилепсией.

Левипил назначается в качестве *комплексной терапии*

- при лечении парциальных приступов с вторичной генерализацией или без нее у взрослых, подростков и детей старше 4 лет, страдающих эпилепсией;
- при лечении миоклонических припадков у взрослых и подростков старше 12 лет с ювенильной миоклонической эпилепсией;
- при лечении первичных генерализованных тонико-клонических судорог у взрослых и подростков старше 12 лет с идиопатической генерализованной эпилепсией.

Внутривенное введение Левипила является альтернативой для пациентов в тех случаях, когда прием препарата внутрь временно не представляется возможным.

**4.2 Способ применения и режим дозирования**

Режим дозирования

Лечение леветирацетамом можно начинать с внутривенного введения или с приема внутрь.

Переход от внутривенного введения к приему внутрь и наоборот может быть произведен без титрования дозы. Общая суточная доза и частота приема должны сохраняться.

*Монотерапия для взрослых и подростков старше 16 лет*

Рекомендуемая начальная доза: 250 мг два раза в сутки. Через 2 недели доза должна быть увеличена до начальной терапевтической дозы 500 мг два раза в сутки. Доза может быть дополнительно увеличена на 250 мг два раза в сутки каждые две недели в зависимости от клинического ответа. Максимальная доза: 1500 мг два раза в сутки.

*Комплексная терапия для взрослых ( $\geq 18$  лет) и подростков (от 12 до 17 лет) с массой тела 50 кг и выше*



9526 - 2021

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
Дирекция Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь

Начальная терапевтическая доза: 500 мг два раза в сутки. Эту дозу можно назначить в первый день лечения.

В зависимости от клинического ответа и переносимости, суточная доза может быть увеличена до 1500 мг два раза в сутки. Дозу можно изменять (увеличивать или уменьшать) на 500 мг два раза в сутки каждые 2-4 недели.

#### *Продолжительность лечения*

Нет опыта внутривенного введения леветирацетама в течение более длительного периода, чем 4 дня.

#### *Прекращение лечения*

Если необходимо прекратить прием леветирацетама, рекомендуется постепенно снижать дозу. У взрослых и подростков с массой тела более 50 кг дозу уменьшают на 500 мг два раза в сутки каждые 2-4 недели. У детей и подростков с массой тела менее 50 кг дозу уменьшают не более чем на 10 мг/кг массы тела два раза в сутки каждые 2 недели.

#### Особые группы населения

##### *Пожилые люди (65 лет и старше)*

Рекомендуется коррекция дозы у пожилых пациентов с нарушенной функцией почек (см. «Почечная недостаточность»).

##### *Нарушение функции почек*

Суточная доза должна быть откорректирована в соответствии с функцией почек.

Для корректировки дозы у взрослых пациентов воспользуйтесь нижеследующей таблицей. Чтобы использовать эту таблицу, необходимо рассчитать клиренс креатинина пациента (КК) в мл/мин. КК в мл/мин может быть рассчитан по данным сывороточного креатинина (мг/дл) для взрослых и подростков с массой тела 50 кг или более по следующей формуле:

$$\text{КК (мл/мин)} = \frac{(140 - \text{возраст (годы)}) \times \text{масса тела (кг)}}{72 \times \text{концентрация креатинина в сыворотке крови (мг/дл)}} \times 0,85 \text{ (для женщин)}$$

Затем КК корректируют с учетом площади поверхности тела (ППТ) по следующей формуле:

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

#### **Коррекция дозы препарата у взрослых пациентов и подростков с массой тела более 50 кг при наличии у них недостаточности функции почек**

| Функция почек                                                                            | КК (мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> ) | Доза и кратность введения        |
|------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| Нормальная                                                                               | Более 80                         | 500-1500 мг два раза в сутки     |
| Недостаточность легкой степени                                                           | 50-79                            | 500-1000 мг два раза в сутки     |
| Недостаточность средней степени                                                          | 30-49                            | 250-750 мг два раза в сутки      |
| Недостаточность тяжелой степени                                                          | Менее 30                         | 250-500 мг два раза в сутки      |
| Терминальная стадия почечной недостаточности у пациентов, находящихся на гемодиализе (1) | --                               | 500-1000 мг один раз в сутки (2) |

(1) В первые сутки лечения леветирацетамом рекомендуется нагрузочная доза 750 мг.

(2) После гемодиализа рекомендуется введение дополнительной дозы от 250 до 500 мг.

Дозу леветирацетама для детей с недостаточностью функции почек необходимо

корректировать на основе функции почек, поскольку клиренс леветирацетамифа зависит от функции почек. Эта рекомендация основана на данных, полученных в клиническом исследовании с участием взрослых пациентов с недостаточностью функции почек.

Клиренс креатинина (КК) в мл/мин /1,73 м<sup>2</sup> для подростков и детей можно рассчитать по данным креатинина в сыворотке крови (мг/дл) с использованием следующей формулы (формула Шварца):

$$КК (мл /мин /1,73 м^2) = \frac{\text{рост (см)} \times \text{коэффициент (К)}}{\text{концентрация креатинина в сыворотке крови (мг/дл)}}$$

Коэффициент (К)= 0,55 у детей до 13 лет и у девочек-подростков.

Коэффициент (К) = 0,7 у мальчиков-подростков.

**Коррекция дозы препарата у детей и подростков с массой тела менее 50 кг при наличии у них недостаточности функции почек**

| Функция почек                                                                        | КК (мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> ) | Доза и кратность введения у детей старше 4 лет и подростков с массой тела менее 50 кг |
|--------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| Нормальная                                                                           | Более 80                         | 10 - 30 мг/кг (0,10 - 0,30 мл/кг) два раза в сутки                                    |
| Недостаточность легкой степени                                                       | 50-79                            | 10 - 20 мг/кг (0,10 - 0,20 мл/кг) два раза в сутки                                    |
| Недостаточность средней степени                                                      | 30-49                            | 5 - 15 мг/кг (0,05 - 0,15 мл/кг) два раза в сутки                                     |
| Недостаточность тяжелой степени                                                      | Менее 30                         | 5 - 10 мг/кг (0,05 - 0,10 мл/кг) два раза в сутки                                     |
| Терминальная стадия почечной недостаточности у пациентов, находящихся на гемодиализе | --                               | 10 - 20 мг/кг (0,10 - 0,20 мл/кг) один раз в сутки (1)(2)                             |

(1) В первый день лечения леветирацетамом рекомендуется нагрузочная доза 15 мг/кг (0,15 мл/кг).

(2) После гемодиализа рекомендуется введение дополнительной дозы 5 -10 мг/кг (0,05 - 0,10 мл/кг).

### *Нарушение функции печени*

Коррекция дозы не требуется у пациентов с легкой и умеренной степенью недостаточности функции печени. У пациентов с тяжелой степенью недостаточности функции печени клиренс креатинина может занижать оценку степени недостаточности функции печени. Поэтому рекомендуется снижение суточной поддерживающей дозы на 50%, если клиренс креатинина составляет <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>.

### Дети

Врач должен назначить наиболее подходящую лекарственную форму и дозу препарата в зависимости от возраста и массы тела ребенка.

### *Монотерапия*

Безопасность и эффективность Левицила для детей и подростков младше 16 лет в качестве монотерапии не были установлены. Данные отсутствуют.

*Комплексная терапия для детей в возрасте от 4 до 11 лет и подростков (от 12 до 17 лет) с массой тела менее 50 кг*

Начальная терапевтическая доза составляет 10 мг/кг два раза в сутки.

В зависимости от клинического ответа и переносимости доза может быть увеличена до 30 мг/кг два раза в сутки. При увеличении или уменьшении дозы - изменение дозы должно быть не более чем на 10 мг/кг два раза в сутки каждые 2 недели. Следует использовать

самую низкую эффективную дозу.

9526 - 2021

Доза у детей с массой тела 50 кг и выше такая же, как у взрослых.

Рекомендации по дозировке для детей и подростков:

| Масса тела              | Начальная доза:<br>10 мг / кг два раза в сутки | Максимальная доза:<br>30 мг / кг два раза в сутки |
|-------------------------|------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| 15 кг <sup>(1)</sup>    | 150 мг два раза в сутки                        | 450 мг два раза в сутки                           |
| 20 кг <sup>(1)</sup>    | 200 мг два раза в сутки                        | 600 мг два раза в сутки                           |
| 25 кг                   | 250 мг два раза в сутки                        | 750 мг два раза в сутки                           |
| От 50 кг <sup>(2)</sup> | 500 мг два раза в сутки                        | 1500 мг два раза в сутки                          |

(1) Детям с массой тела менее 25 кг предпочтительно начинать лечение пероральным раствором.

(2) Доза для детей и подростков с массой тела 50 кг и более такая же, как у взрослых.

*Комплексная терапия для младенцев и детей младше 4 лет*

Безопасность и эффективность препарата Левипил концентрат для приготовления раствора для инфузий у младенцев и детей младше 4 лет не установлены.

Доступные в настоящее время данные описаны в разделе 4.8, но никакие рекомендации по дозированию не могут быть даны на основании этой информации.

#### Способ применения

Левипил концентрат для приготовления раствора для инфузий предназначен только для внутривенного введения. Рекомендуемая доза должна быть разведена не менее чем в 100 мл совместимого растворителя и вводиться внутривенно в виде 15-минутной внутривенной инфузии (см. раздел 5.6).

#### **4.3 Противопоказания**

Повышенная чувствительность к леветирацетаму или другим производным пирролидона, а также к вспомогательным веществам, указанным в разделе 5.1.

#### **4.4. Особые указания и меры предосторожности**

##### Нарушение функции почек

При назначении леветирацетама пациентам с нарушением функции почек может потребоваться коррекция дозы. У пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени рекомендуется оценить функцию почек перед определением дозы (см. раздел 4.2).

##### 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 на фоне приема леветирацетама, как правило, в начале лечения. Общий развернутый анализ крови рекомендуется пациентам, испытывающим значительную слабость, гипертермию, рецидивирующие инфекции или нарушение свертываемости крови (раздел 4.8).

##### Суицидальное поведение и мышление

Имеются сообщения о самоубийстве, попытке самоубийства, появлении мыслей о самоубийстве и суицидальном поведении 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 на фоне приема этих препаратов. Механизм этого риска не известен.

Поэтому пациенты, принимающие противосудорожные лекарственные средства, должны контролироваться на наличие признаков депрессии и / или суицидальных мыслей и поведения, и следует рассмотреть возможность соответствующего лечения. Пациентам (и лицам, осуществляющим уход за пациентами) рекомендуется обратиться к врачу в случае появления признаков депрессии и / или суицидальных мыслей или поведения.

#### Детская популяция

Имеющиеся данные о применении леветирацетама у детей не дают оснований высказывать предположения о влиянии препарата на рост и половое созревание. Тем не менее, долгосрочные последствия для обучаемости, интеллекта, роста, эндокринной функции, полового созревания и детородного потенциала у детей остаются неизвестными.

#### Вспомогательные вещества

Каждый флакон содержит 19 мг натрия. Это следует принимать во внимание пациентам, находящимся на контролируемой натриевой диете.

### **4.5 Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие формы взаимодействия**

#### Противоэпилептические лекарственные средства

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

Как и у взрослых, нет данных о клинически значимом взаимодействии лекарственных препаратов у детей, получающих леветирацетам в дозе, не превышающей 60 мг/кг/сутки. Ретроспективная оценка фармакокинетического взаимодействия у детей и подростков с эпилепсией (в возрасте от 4 до 17 лет) подтвердила, что дополнительная терапия леветирацетамом, вводимым перорально, не влияла на установившиеся концентрации в сыворотке крови одновременно вводимого карбамазепина и вальпроата. Тем не менее, данные свидетельствуют о 20% -ном повышении клиренса леветирацетама у детей, принимающих энзим продуцирующие противоэпилептические лекарственные препараты. Корректировка дозы не требуется.

#### Пробенецид

Было доказано, что пробенецид (по 500 мг четыре раза в сутки), агент, блокирующий секрецию почечных канальцев, снижает 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 / продлению содержания метотрексата в крови до потенциально токсичных уровней. Уровни метотрексата и леветирацетама в крови следует тщательно контролировать у пациентов, получающих одновременно эти препараты.

#### Оральные контрацептивы и другие лекарственные средства

9526 - 202

Леветирацетам в дозе 1000 мг в сутки не влиял на фармакокинетику оральные контрацептивов (этинилэстрадиола и левоноргестрела); эндокринные параметры (лютеинизирующий гормон и прогестерон) не были изменены. Леветирацетам в дозе 2000 мг в сутки не влиял на фармакокинетику дигоксина и варфарина; протромбиновое время не было изменено. Совместное применение с дигоксином, оральными контрацептивами и варфарином не влияло на фармакокинетику леветирацетама.

#### Алкоголь

Данные о взаимодействии леветирацетама с алкоголем отсутствуют.

### **4.6 Фертильность, беременность и кормление грудью**

#### Женщины детородного возраста

Врач должен дать совет женщинам детородного возраста: лечение леветирацетамом следует пересмотреть, когда женщина планирует забеременеть. Как и в случае приема всех противоэпилептических препаратов, следует избегать внезапного прекращения приема леветирацетама, поскольку это может привести к ухудшению течения заболевания, что может привести к серьезным последствиям для женщины и плода. Монотерапия должна быть предпочтительной, когда это возможно, потому что терапия несколькими противоэпилептическими лекарственными средствами может быть связана с более высоким риском развития врожденных пороков, чем монотерапия, в зависимости от того, какие противоэпилептические средства назначены одновременно.

#### Беременность

Большое количество постмаркетинговых данных о беременных женщинах, принимавших в качестве монотерапии леветирацетам (более 1800 женщин, среди которых более 1500 принимали леветирацетам в течение первого триместра), не указывает на увеличение риска развития серьезных врожденных пороков у плода. Имеются лишь ограниченные данные о нарушении или задержке развития нервной системы у детей, подвергшихся монотерапии леветирацетамом внутриутробно. Тем не менее, текущие эпидемиологические исследования (около 100 детей) не дают оснований предполагать о наличии повышенного риска развития нарушений 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 повлиять на концентрацию леветирацетама. Снижение концентрации леветирацетама в плазме наблюдается во время беременности. Это снижение более выражено в течение третьего триместра (до 60% от исходной концентрации до беременности). Поэтому должно быть обеспечено надлежащее клиническое ведение беременных женщин, принимающих леветирацетам.

#### Грудное вскармливание

Леветирацетам выделяется с грудным молоком. Поэтому кормление грудью не рекомендуется. Однако, если лечение леветирацетамом необходимо во время грудного вскармливания, соотношение польза/риск лечения должно быть взвешено с учетом важности грудного вскармливания.

#### Фертильность

В исследованиях на животных влияния на фертильность не было выявлено. Клинических данных нет и потенциальный риск для человека неизвестен.

**4.7 Влияние на способность управлять автомобилем и движущимися механизмами**  
 Леветирацетам оказывает незначительное или умеренное влияние на способность управлять автомобилем и движущимися механизмами. Из-за возможной разной 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, за рулем транспортных средств или движущихся механизмов.

**НД РБ**

**4.8 Побочное действие**

**9526 - 2021**

Краткое описание профиля безопасности

Наиболее частыми побочными реакциями были назофарингит, сонливость, головная боль, усталость и головокружение. Профиль побочных реакций, представленный ниже, основан на анализе объединенных плацебо-контролируемых клинических исследований по всем изученным показаниям, с участием в общей сложности 3416 пациентов, получавших леветирацетам. Эти данные дополняются данными, полученными в открытых клинических исследованиях, а также данными, полученными в ходе постмаркетингового применения леветирацетама. Профиль безопасности леветирацетама в целом одинаков для всех возрастных групп (взрослых и детей) и для всех утвержденных показаний к применению для лечения эпилепсии. Поскольку опыт внутривенного применения леветирацетама был ограниченным, а пероральные и внутривенные препараты являются биоэквивалентными, информация о безопасности внутривенного введения леветирацетама аналогична таковой для пероральных форм леветирацетама.

Перечень побочных реакций

Неблагоприятные реакции, о которых сообщалось в клинических исследованиях (взрослые, подростки, дети и младенцы старше 1 месяца) и в период постмаркетингового применения, перечислены в ниже следующей таблице для каждой системы органов и частоты возникновения. Побочные реакции представлены в порядке убывания серьезности, а их частота определяется следующим образом: очень часто ( $\geq 1/10$ ); часто ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); не очень часто ( $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ); редко ( $\geq 1/10000$  до  $< 1/1000$ ) и очень редко ( $< 1/10000$ ).

| Система органов                                       | Частота возникновения |           |                              |                                                                                                                                              |
|-------------------------------------------------------|-----------------------|-----------|------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                       | Очень часто           | Часто     | Не часто                     | Редко                                                                                                                                        |
| Инфекции и инвазии                                    | Назофарингит          |           |                              | Инфекционные заболевания                                                                                                                     |
| Расстройства со стороны крови и лимфатической системы |                       |           | Тромбоцитопения, лейкопения. | Панцитопения, нейтропения, агранулоцитоз.                                                                                                    |
| Расстройства иммунной системы                         |                       |           |                              | Лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами (DRESS), гиперчувствительность (включая ангионевротический отек и анафилаксию). |
| Нарушения                                             |                       | Анорексия | Снижение или                 | Гипонатриемия                                                                                                                                |

|                                                                       |                            |                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                      |
|-----------------------------------------------------------------------|----------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| обмена веществ и питания                                              |                            | 9526 - 2021                                                                                    | увеличение массы тела                                                                                                                                                                                                            |                                                                                      |
| Психические расстройства                                              |                            | Депрессия, враждебность / агрессия, беспокойство, бессонница, нервозность / раздражительность. | Попытка самоубийства, суицидальные мысли, психотическое расстройство, расстройства поведения, галлюцинации, раздражение, спутанность сознания, паническая атака, эмоциональная лабильность, переменчивость настроения, ажитация. | Завершенное самоубийство, расстройство личности, нарушение мышления, бред.           |
| Расстройства со стороны нервной системы                               | Сонливость, головная боль. | Судороги, нарушение равновесия, головокружение, вялость, тремор.                               | Амнезия, нарушение памяти, нарушение координации / атаксия, парестезия, нарушение внимания.                                                                                                                                      | Хореоатетоз, дискинезия, гиперкинезия, нарушение походки, энцефалопатия.             |
| Нарушения зрения                                                      |                            |                                                                                                | Диплопия, размытое зрение.                                                                                                                                                                                                       |                                                                                      |
| Расстройства со стороны уха и вестибулярного аппарата                 |                            | Головокружение                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                      |
| Расстройства со стороны органов дыхания, грудной клетки и средостения |                            | Кашель                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                      |
| Желудочно-кишечные расстройства                                       |                            | Боли в животе, диарея, диспепсия, рвота, тошнота.                                              |                                                                                                                                                                                                                                  | Панкреатит                                                                           |
| Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей                    |                            |                                                                                                | Отклонение от нормы показателей функции печени                                                                                                                                                                                   | Нарушение функции печени, гепатит.                                                   |
| Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей                      |                            |                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                  | Острая почечная недостаточность                                                      |
| Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки                       |                            | Высыпания                                                                                      | Алопеция, экзема, зуд.                                                                                                                                                                                                           | Токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, мультиформная эритема |
| Нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной   |                            |                                                                                                | Мышечная слабость, миалгия.                                                                                                                                                                                                      | Рабдомиолиз и повышение креатинфосфокиназы крови *                                   |



|                                                     |  |                     |        |  |
|-----------------------------------------------------|--|---------------------|--------|--|
| ткани                                               |  | 9526                | 2021   |  |
| Общие расстройства и нарушения в месте введения     |  | Астения / усталость |        |  |
| Травма, отравление и осложнения в процессе введения |  |                     | Травма |  |

\* Распространенность значительно выше у японцев по сравнению с пациентами из других стран.

#### Описание отдельных побочных реакций

Риск анорексии выше, когда леветирацетам вводится в комбинации с топираматом.

В нескольких случаях алопеции выздоровление наблюдалось после прекращения приема леветирацетама.

Миелосупрессия была выявлена 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

У пациентов в возрасте от 1 месяца до 4 лет в общей сложности 190 пациентов получали леветирацетам в плацебо-контролируемых открытых клинических исследованиях. Шестьдесят из этих пациентов лечили леветирацетамом в плацебо-контролируемых исследованиях. У пациентов в возрасте 4–16 лет в общей сложности 645 пациентов лечили леветирацетамом в плацебо-контролируемых открытых клинических исследованиях. 233 из этих пациентов лечили леветирацетамом в плацебо-контролируемых исследованиях. В указанных возрастных группах эти данные дополняются данными, полученными в ходе применения леветирацетама в постмаркетинговом периоде.

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

Профиль побочных реакций леветирацетама, как правило, одинаков в разных возрастных группах и по всем утвержденным показаниям для лечения эпилепсии. Полученные в плацебо-контролируемых клинических исследованиях данные по безопасности применения леветирацетама в педиатрической группе больных соответствовали профилю безопасности леветирацетама у взрослых, за исключением поведенческих и психиатрических побочных реакций, которые чаще встречались у детей, чем у взрослых. У детей и подростков в возрасте от 4 до 16 лет рвота (очень часто, 11,2%), возбуждение (часто, 3,4%), перепады настроения (часто, 2,1%), эмоциональная лабильность (часто, 1,7%), агрессия (часто, 8,2%), нарушение поведения (часто, 5,6%) и вялость (часто, 3,9%) отмечались чаще, чем в других возрастных группах или в общем профиле 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 по изучению безопасности применения леветирацетама у детей были оценены когнитивные и нейропсихологические

9526 - 2021  
эффекты леветирацетама у детей в возрасте от 4 до 16 лет с парциальными приступами. Был сделан вывод о том, что леветирацетам не отличался от плацебо в отношении изменения по сравнению с исходным значением показателя внимания и памяти, оцененных по международной шкале эффективности Leiter-R. Результаты, относящиеся к поведенческим и эмоциональным функциям, показали ухудшение у пациентов, принимавших леветирацетам, по агрессивному поведению, которое оценивалось с помощью стандартизованного диагностического инструмента (опросник Ахенбаха, Контрольный Лист Поведения ребенка - CBCL).

Однако пациенты, которые принимали леветирацетам в длительном открытом проспективном исследовании, не испытывали ухудшения поведенческого и эмоционального функционирования; в частности показатели агрессивного поведения были не хуже исходных показателей.

#### Сообщение о подозреваемых побочных реакциях

Важное значение имеют сообщения о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного средства. Это позволяет продолжать мониторинг соотношения польза /риск лекарственного средства. При появлении нежелательной реакции пациентам рекомендуется обратиться к лечащему врачу.

Медицинским работникам следует сообщать о любых подозреваемых побочных реакциях на лекарственное средство в Республиканское унитарное предприятие "Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении".

### **4.9 Передозировка**

#### Симптомы

Сонливость, возбуждение, агрессия, пониженный уровень сознания, угнетение дыхания и кома наблюдались при передозировке леветирацетама.

#### Лечение передозировки

Специфического антидота нет. Лечение симптоматическое и может включать гемодиализ. Эффективность экстракции диализатора составляет 60% для леветирацетама и 74% для основного метаболита.

## **5. Фармацевтические данные**

### **5.1 Перечень вспомогательных веществ**

Натрия ацетат тригидрат  
Ледяная уксусная кислота  
Натрия хлорид  
Вода для инъекций

### **5.2 Несовместимость**

Это лекарственное средство нельзя смешивать с другими лекарственными средствами, кроме растворителей, указанных в разделе 5.6.

### **5.3 Срок годности**

2 года. Не применять по истечении срока годности.

### **5.4 Условия хранения**

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25°C.  
Не замораживать!  
Хранить в недоступном для детей месте!

## 5.5 Упаковка

Левипил концентрат для приготовления раствора для инфузий, упакованный по 500 мл во флаконе из бесцветного стекла типа-I, укупоренном резиновой бромбутиловой пробкой серого цвета, алюминиевым колпачком с пластиковой крышечкой типа флип офф светло-зеленого цвета. 1 флакон и инструкция по применению в картонной упаковке.

## 5.6 Информация по разведению, введению и утилизации

См. Таблицу 1 “Приготовление раствора и введение лекарственного средства Левипил концентрат для приготовления раствора для инфузий” для достижения общей суточной дозы 500 мг, 1000 мг, 2000 мг или 3000 мг в двух разделенных дозах.

Таблица 1. Приготовление раствора и введение лекарственного средства Левипил концентрат для приготовления раствора для инфузий.

| Доза    | Извлекаемый объем              | Объем растворителя | Продолжительность инфузии | Частота введения | Общая суточная доза |
|---------|--------------------------------|--------------------|---------------------------|------------------|---------------------|
| 250 мг  | 2,5 мл (половина 5 мл флакона) | 100 мл             | 15 минут                  | Два раза в сутки | 500 мг/сутки        |
| 500 мг  | 5 мл (один флакон 5 мл)        | 100 мл             | 15 минут                  | Два раза в сутки | 1000 мг/сутки       |
| 1000 мг | 10 мл (два флакона по 5 мл)    | 100 мл             | 15 минут                  | Два раза в сутки | 2000 мг/сутки       |
| 1500 мг | 15 мл (три флакона по 5 мл)    | 100 мл             | 15 минут                  | Два раза в сутки | 3000 мг/сутки       |

Растворители, которые могут быть использованы для разведения концентрата Левипил:

- Раствор хлорида натрия 9 мг/мл (0,9%) для инъекций
- Раствор Рингера с лактатом для инъекций
- Раствор декстрозы 50 мг/мл (5%) для инъекций

С микробиологической точки зрения продукт следует использовать сразу после разведения. Однако в случае необходимости допускается хранение приготовленного раствора при температуре от 2 до 8°C в течение 24 часов при условии, если разбавление было произведено в контролируемых и утвержденных асептических условиях. В этом случае ответственность за соблюдение времени и условий хранения раствора до использования несет медицинский персонал.

Если раствор содержит механические включения или изменилась окраска раствора – такой раствор не должен использоваться.

Любые неиспользованные лекарственные средства или отходы должны быть утилизированы в соответствии с местными требованиями.

## 6. Информация о производителе (заявителе)

Производитель “Sun Pharmaceutical Medicare Ltd.”

Survey No. 22 & 24, Village: Ujeti, Post: Baska, Tal. Halol,  
Dist. Panchmahal, Gujarat State, INDIA

Представительство в Республике Беларусь: «Сан Фармасьютикал Индастриз Лтд.»:  
220113, г. Минск, ул. Мележа 1, офис 1118-34, тел./факс (017) 364-54-57.

