

ЗАТВЕРДЖЕНО  
Наказ Міністерства охорони  
здоров'я України

08.04.2021 № 1389  
Реєстраційне посвідчення  
№ 4A/18839/01/01  
4A/18839/01/02  
4A/18839/01/03

**ІНСТРУКЦІЯ**  
для медичного застосування лікарського засобу

**Десейз®**

**Склад:**

*діюча речовина:* levetiracetam;

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить леветирацетам 250 мг або 500 мг, або 1000 мг;

*допоміжні речовини:* кросповідон (тип Б) (Е 1202), повідон К 30, кремнію діоксид колоїдний безводний (Е 551), магнію стеарат (Е 470b);

*плівкове покриття:* гіпромелоза (Е 464), макрогол/ПЕГ 400 (Е 1521), титану діоксид (Е 171), тальк (Е 553b), індигокармін алюмінієвий лак (Е 132), заліза оксид жовтий (Е 172).

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

*Основні фізико-хімічні властивості:*

*таблетки 250 мг:* таблетки овальної форми, вкриті плівковою оболонкою блакитного кольору, з рискою з одного боку;

*таблетки 500 мг:* таблетки овальної форми, вкриті плівковою оболонкою жовтого кольору, з рискою з одного боку;

*таблетки 1000 мг:* таблетки овальної форми, вкриті плівковою оболонкою білого кольору, з рискою з одного боку.

**Фармакотерапевтична група.** Протиепілептичні засоби. Леветирацетам.

Код АТХ N03A X14.

**Фармакологічні властивості.**

*Фармакокінетика.*

Активна речовина леветирацетам — похідна піролідону (S-енантіомер альфа-етил-2-оксо-1-піролідин-ацетаміду), яка за хімічною структурою відрізняється від відомих протиепілептичних лікарських засобів.

**Механізм дії**

Механізм дії леветирацетаму недостатньо вивчений. 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  $\text{Ca}^{2+}$  шляхом часткового пригнічення току через  $\text{Ca}^{2+}$  канали N-типу та зниження вивільнення  $\text{Ca}^{2+}$  з інтранейрональних депо. Він також частково нівелює пригнічення ГАМК- та гліцин-регульованого току, зумовлене дією цинку та  $\beta$ -карболінами. Крім того, у процесі 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. Схожість (у ранговому порядку)

**ОРИГІНАЛ**

Узгоджено з матеріалами  
реєстраційного дощу



леветирацетаму та відповідних аналогів з білком синаптичних везикул 2A корелювала із потужністю їх протисудомної дії у моделях аудіогенної епілепсії у мишей. Ці результати дають змогу припускати, що взаємодія між леветирацетамом та білком синаптичних везикул 2A може частково пояснювати механізм протиепілептичної дії лікарського засобу.

#### Фармакодинамічні ефекти

Леветирацетам забезпечує захист від судом у широкому спектрі моделей парціальних та первинногенералізованих нападів у тварин, не виявляючи просудомного ефекту. Основний метаболіт неактивний.

У людини активність лікарського засобу підтверджена як щодо фокальних, так і щодо генералізованих епілептичних нападів (епілептиформні прояви/фотопароксизмальна реакція), що свідчить про широкий спектр фармакологічного профілю леветирацетаму.

#### Фармакокінетика

Леветирацетам характеризується високою розчинністю та проникністю. Фармакокінетика має лінійний характер та характеризується низькою між- та інтрасуб'єктною мінливістю. Після повторного застосування лікарського засобу кліренс не змінюється. Ознак впливу статі, раси або циркадного ритму на фармакокінетику не відзначалося. Профіль фармакокінетики був подібним у здорових добровольців та хворих на епілепсію.

Завдяки повному та лінійному всмоктуванню рівень концентрації лікарського засобу у плазмі крові можна передбачити за пероральною дозою леветирацетаму, вираженою у міліграмах на кілограм маси тіла. Тому відстежувати плазмовий рівень леветирацетаму немає потреби.

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

#### Дорослі та підлітки

##### Всмоктування

Леветирацетам швидко всмоктується після перорального застосування. Абсолютна пероральна біодоступність становить приблизно 100 %. Максимальна концентрація у плазмі крові ( $C_{max}$ ) досягається через 1,3 години після прийому лікарського засобу. Рівноважний стан досягається після 2 днів застосування лікарського засобу 2 рази на добу.  $C_{max}$  зазвичай становить 31 мкг/мл та 43 мкг/мл після одноразової дози 1000 мг та повторної дози 1000 мг 2 рази на добу відповідно. Ступінь всмоктування не залежить від дози та не змінюється при вживанні їжі.

##### Розподіл

Даних щодо розподілу лікарського засобу у тканинах людини немає. Ні леветирацетам, ні його основний метаболіт значним чином не зв'язуються з білками плазми крові (< 10 %). Об'єм розподілу леветирацетаму 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 тканин, включаючи клітини крові. Метаболіт *ucb L057* фармакологічно неактивний.

Також визначені два другорядні метаболіти. Один утворювався внаслідок гідроксилювання піролідонового кільця (1,6 % від дози), другий – внаслідок розімкнення піролідонового кільця (0,9 % від дози).

Інші невизначені компоненти становили лише 0,6 % від дози.

Взаємного перетворення енантіомерів леветирацетаму або його основного метаболіту в умовах *in vivo* не спостерігалось.

У процесі досліджень *in vitro* леветирацетам та його основний метаболіт не пригнічували активність основних ізоформ печінкового цитохрому P450 людини (CYP3A4, 2A6, 2C9,

Узгоджено з матеріалами  
реєстраційного доосьє



2C19, 2D6, 2E1 та 1A2), глюкуронілтрансферази (UGT1A1 та UGT1A6) та епоксидгідроксилази. Також леветирацетам не пригнічує глюкуронідацію вальпроєвої кислоти *in vitro*.

У культурі гепатоцитів людини леветирацетам виявляв слабкий вплив або ж зовсім не впливав на кон'югацію CYP1A1/2, SULT1E1 або UGT1A1. Леветирацетам спричиняв слабку індукцію CYP2B6 та CYP3A4. Дані *in vitro* та *in vivo* щодо взаємодії з пероральними контрацептивами, дигоксином і варфарином вказують на те, що в умовах *in vivo* значущої індукції ферментів не очікується. Тому взаємодія лікарського засобу з іншими речовинами або навпаки малоімовірна.

#### Виведення

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

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

Кумулятивне виведення із 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 мл/хв/кг 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 додатково до гломерулярної фільтрації. Виведення леветирацетаму корелює із кліренсом креатиніну.

#### Пацієнти літнього віку

У пацієнтів літнього віку період напіввиведення зростає приблизно на 40 % (10–11 годин). Це пов'язано з порушеннями функції нирок у даної популяції (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

#### 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 підтримувальну добову дозу леветирацетаму відповідно до кліренсу креатиніну (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

У пацієнтів з анурією у термінальній стадії хвороби нирок період напіввиведення становив приблизно 25 годин та 3,1 години відповідно у період між сеансами діалізу та під час його проведення. Протягом типового 4-годинного сеансу діалізу виводилося 51 % леветирацетаму.

#### Порушення функції печінки

Фармакокінетика леветирацетаму не змінювалася у пацієнтів із легкими та помірними порушеннями функції печінки. У більшості пацієнтів із тяжкими порушеннями функції печінки кліренс леветирацетаму був знижений більш ніж на 50 % внаслідок супутнього порушення функції нирок (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

#### Педіатрична популяція

##### Діти віком від 4 до 12 років

Після застосування одноразової дози (20 мг/кг) у дітей, хворих на епілепсію (віком від 6 до 12 років), період напіввиведення леветирацетаму становив 6 годин. Видимий кліренс, відкоригований з урахуванням маси тіла, був приблизно на 30 % вищим, ніж у дорослих пацієнтів з епілепсією. Після повторного перорального застосування (20–60 мг/кг/добу) у хворих на епілепсію дітей (віком від 4 до 12 років) леветирацетам всмоктувався швидко.  $C_{\max}$  досягалася через 0,5–1 годину після прийому дози.  $C_{\max}$  та площа під фармакокінетичною кривою залежності концентрації від часу (AUC) зростали лінійно і залежали від дози. Період напіввиведення становив приблизно 5 годин, видимий загальний кліренс – 1,1 мл/хв/кг.

Узгоджено з матеріалами  
реєстраційного dossier



## **Клінічні характеристики.**

### **Показання.**

Монотерапія (лікарський засіб першого вибору) при лікуванні:

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

Як додаткова терапія при лікуванні:

– парціальних нападів із вторинною генералізацією або без такої у дорослих і дітей віком від 6 років, хворих на епілепсію;

– міоклонічних судом у дорослих і підлітків віком від 12 років, хворих на ювенільну міоклонічну епілепсію;

– первинно генералізованих судомних (тоніко-клонічних) нападів у дорослих і підлітків віком від 12 років, хворих на ідіопатичну генералізовану епілепсію.

### **Протипоказання.**

Підвищена чутливість до леветирацетаму або до інших похідних піролідону, а також до будь-яких допоміжних речовин лікарського засобу.

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

#### **Протиепілептичні лікарські засоби**

Передреєстраційні дані, отримані у процесі клінічних досліджень, проведених за участю дорослих пацієнтів, вказують на те, що леветирацетам не впливає на сироваткові концентрації існуючих протиепілептичних лікарських засобів (фенітоїн, карбамазепін, вальпроєва кислота, фенobarбітал, ламотриджин, габапентин і примідон), а вони зі свого боку не впливають на фармакокінетику леветирацетаму.

Відсутні дані щодо клінічно значущої взаємодії лікарського засобу у пацієнтів дитячого віку, як і у дорослих, які отримували до 60 мг/кг/добу леветирацетаму.

Ретроспективна оцінка фармакокінетичної взаємодії у дітей і підлітків з епілепсією (віком від 4 до 17 років) підтвердила, що допоміжна терапія з пероральним застосуванням леветирацетаму не впливала на рівноважні сироваткові концентрації одночасно застосованих карбамазепіну та вальпроату. Однак, згідно з даними, кліренс леветирацетаму на 20 % вищий у дітей, які приймають ферментомісні протисудомні засоби. Корекція дози не потрібна.

#### **Пробенецид**

Пробенецид (500 мг 4 рази на добу) – лікарський засіб, що блокує секрецію ниркових каналців, пригнічує нирковий кліренс основного метаболіту, але не самого леветирацетаму. Однак концентрації цього метаболіту залишаються низькими.

#### **Метотрексат**

Повідомлялося, що одночасне застосування леветирацетаму і метотрексату знижує кліренс метотрексату, що призводить до збільшення/подовження концентрації метотрексату в крові до потенційно токсичного рівня. Рівень метотрексату і леветирацетаму в крові слід ретельно контролювати у пацієнтів, які отримують лікування двома лікарськими засобами одночасно.

#### **Пероральні контрацептиви та фармакокінетичні взаємодії з іншими лікарськими засобами**

Леветирацетам у добовій дозі 1000 мг не змінює фармакокінетику пероральних протизаплідних засобів (етинілестрадіолу і левоноргестрелу); ендокринні показники (рівень лютеїнізуючого гормону 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 не впливають на фармакокінетику леветирацетаму при одночасному застосуванні.

#### **Проносні засоби**

В окремих випадках повідомляли про зниження ефективності леветирацетаму при

узгоджено з матеріалами  
реєстраційного доষе



одночасному застосуванні осмотичного проносного засобу макроголу з пероральним леветирацетамом. Тому не слід приймати макрогол перорально протягом однієї години до та протягом однієї години після прийому леветирацетаму.

#### *Їжа та алкоголь*

Ступінь всмоктування леветирацетаму не залежить від вживання їжі, але швидкість всмоктування дещо знижуватиметься у разі прийому під час їди. Немає даних про взаємодію леветирацетаму з алкоголем.

### **Особливості застосування.**

#### *Ниркова недостатність*

Пацієнти із нирковою недостатністю можуть потребувати корекції дози леветирацетаму. Пацієнтам із тяжкими порушеннями функції печінки рекомендується провести оцінку функції нирок перед тим, як визначати дозу лікарського засобу (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

#### *Гостре ураження нирок*

Застосування леветирацетаму дуже рідко супроводжувалося гострим ураженням нирок, час до виникнення якого коливався від декількох днів до декількох місяців.

#### *Загальний аналіз крові*

Були описані рідкі випадки зниження кількості клітин крові (нейтропенія, агранулоцитоз, лейкопенія, тромбоцитопенія і панцитопенія) у зв'язку із застосуванням леветирацетаму, зазвичай на початку лікування. Рекомендується проводити повний аналіз крові пацієнтам, у яких спостерігається значна слабкість, гарячка, рецидивні інфекції або порушення згортання крові (див. розділ «Побічні реакції»).

#### *Ненормальна та агресивна поведінка*

Леветирацетам може спричинити психотичні симптоми та порушення поведінки, включаючи дратівливість та агресивність. Пацієнтів, які отримують лікування леветирацетамом, слід контролювати щодо розвитку психічних ознак, що свідчать про важливі зміни настрою та/або особистості. Якщо така поведінка помічена, потрібно розглянути можливість коригування лікування або поступову відміну лікування. Якщо розглядають питання про припинення, див. розділ «Спосіб застосування та дози».

#### *Посилення судом*

Як і при застосуванні будь-яких протиепілептичних засобів, леветирацетам може призводити до посилення частоти і тяжкості судом. Про цей парадоксальний ефект здебільшого повідомляли протягом першого місяця після початку застосування леветирацетаму або збільшення дози, та він був оборотним після відміни препарату або зменшення дози. Пацієнтам необхідно рекомендувати негайно звернутися до свого лікаря у разі посилення судом.

#### *Подовження інтервалу QT на ЕКГ*

Відомо, що під час постмаркетингового спостереження повідомляли про рідкісні випадки подовження інтервалу QT на ЕКГ. Леветирацетам слід з обережністю застосовувати пацієнтам із подовженням інтервалу QTс, пацієнтам, які одночасно отримують лікарські засоби, що впливають на інтервал QTс, або пацієнтам з уже наявними серцевими захворюваннями або електролітними порушеннями.

#### *Суїцид*

У пацієнтів, які отримували лікування протиепілептичними лікарськими засобами (у т.ч. леветирацетамом), відзначалися випадки суїциду, спроб суїциду, суїцидальних думок та поведінки. Мета-аналіз результатів рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень протиепілептичних лікарських засобів показав деяке збільшення ризику виникнення суїцидальних думок та поведінки. Механізм виникнення такого ризику не вивчений. У зв'язку з цим стан пацієнтів слід контролювати щодо ознак депресії, суїцидальних думок та поведінки і за необхідності коригувати лікування. Пацієнтів (та їх опікунів) потрібно попередити про необхідність повідомляти про будь-які симптоми депресії, суїцидальних думок та поведінки своєму лікарю.

Узгоджено з матеріалами  
реєстраційного досьє



### Діти.

Лікарський засіб у формі таблеток не придатний для застосування немовлятам і дітям віком до 6 років.

Наявні дані щодо дітей не свідчать про вплив на розвиток і статеве дозрівання. Однак довгостроковий вплив на здатність до навчання, інтелект, розвиток, ендокринні функції, статеве дозрівання і репродуктивну функцію у дітей залишається невідомим.

### Застосування у період вагітності або годування груддю.

#### Жінки репродуктивного віку

Спеціальні рекомендації слід надати жінкам репродуктивного віку. Лікування леветирацетамом необхідно переглянути, якщо жінка планує вагітність. Як і під час застосування всіх протиепілептичних засобів, слід уникати раптової відміни леветирацетаму, оскільки це може призвести до нападу судом, що може мати серйозні наслідки для жінки та ненародженої дитини. За можливості треба віддавати перевагу монотерапії, оскільки лікування декількома протиепілептичними засобами може бути пов'язане з вищим ризиком вроджених вад, ніж при застосуванні монотерапії, залежно від комбінації лікарських засобів.

#### Вагітність

Велика кількість постмаркетингових даних, одержаних від вагітних жінок, які застосовували леветирацетам (більше 1800 жінок, серед яких 1500 жінок застосовували лікарський засіб протягом I триместру), не свідчать про підвищений ризик значних вроджених вад. Є обмежена кількість даних про розвиток нервової системи дітей, які зазнали впливу монотерапії леветирацетамом *in utero*. Однак наявні епідеміологічні дослідження (приблизно 100 дітей) не свідчать про підвищений ризик розладів або затримки розвитку нервової системи. Леветирацетам можна застосовувати протягом вагітності, якщо після ретельної оцінки це вважається клінічно необхідним. У такому разі рекомендується застосовувати найнижчу ефективну дозу.

Фізіологічні зміни в період вагітності можуть змінювати концентрацію леветирацетаму. Під час вагітності спостерігалось зниження плазмової концентрації леветирацетаму. Таке зниження найбільш виражене у III триместрі (до 60 % від вихідної концентрації до вагітності). Слід забезпечити належний клінічний нагляд за вагітними жінками, які отримують леветирацетам.

#### Період годування груддю

Леветирацетам проникає у грудне молоко жінки. Тому годування груддю не рекомендоване. Однак, якщо леветирацетам необхідно застосовувати в період годування груддю, слід зважити користь та ризики лікування та 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.

Леветирацетам незначно або помірно впливає на здатність керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами. Через можливу індивідуальну чутливість деякі пацієнти можуть відзначати сонливість та інші симптоми, пов'язані із впливом на центральну нервову систему, особливо на початку лікування або в процесі збільшення дози. Тому таким пацієнтам слід бути обережними, займаючись діяльністю, що потребує підвищеної концентрації уваги, наприклад при керуванні автомобілем або роботі з іншими механізмами. Пацієнтам рекомендується утримуватися від керування автотранспортними засобами та роботи з іншими механізмами доти, доки не буде встановлено, що їхня здатність займатися такою діяльністю не порушена.

Узгоджено з матеріалами  
реєстраційного доосье



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

Таблетки приймати внутрішньо, запиваючи достатньою кількістю рідини, незалежно від вживання їжі. При пероральному застосуванні леветирацетам може мати гіркий присмак. Добову дозу розподілити на 2 однакових прийоми.

#### **Монотерапія**

##### ***Дорослі та підлітки віком від 16 років***

Монотерапію дорослих і дітей віком від 16 років слід розпочинати з рекомендованої дози 500 мг на добу (250 мг 2 рази на добу) з подальшим підвищенням початкової терапевтичної дози до 1000 мг на добу (до 500 мг 2 рази на добу) через 2 тижні. Можливе підвищення дози на 500 мг на добу (на 250 мг 2 рази на добу) кожні 2 тижні, залежно від клінічного ефекту. Максимальна добова доза становить 3000 мг на добу (1500 мг 2 рази на добу).

##### ***Діти та підлітки віком до 16 років***

Безпека та ефективність застосування леветирацетаму як монотерапії дітям і підліткам віком до 16 років не встановлені.

Дані відсутні.

#### **Додаткова терапія**

##### ***Додаткова терапія для дорослих (віком від 18 років) та підлітків (віком від 12 до 17 років) з масою тіла від 50 кг***

Початкова терапевтична доза становить 1000 мг на добу (500 мг 2 рази на добу). Це початкова доза, що призначається у перший день лікування. Залежно від клінічної картини і переносимості лікарського засобу добову дозу можна збільшити до максимальної 3000 мг на добу (1500 мг 2 рази на добу). Змінювати дозу на 1000 мг на добу (500 мг 2 рази на добу) можна кожні 2–4 тижні.

##### ***Додаткова терапія для дітей віком від 6 років та підлітків (віком від 12 до 17 років) з масою тіла менше 50 кг***

Немовлятам і дітям віком до 6 років бажано застосовувати леветирацетам у формі орального розчину.

Дітям віком від 6 років оральний розчин леветирацетаму слід застосовувати для дозування лікарського засобу до 250 мг, для доз, не кратних 250 мг, коли рекомендоване дозування неможливо отримати прийомом декількох таблеток, а також для пацієнтів, які не можуть проковтнути таблетки.

Слід застосовувати найменшу ефективну дозу. Початкова доза для дитини або підлітка з масою тіла 25 кг повинна становити 250 мг 2 рази на добу, максимальна доза – 750 мг 2 рази на добу.

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

##### ***Допоміжна терапія для немовлят віком від 1 до 6 місяців***

Немовлятам застосовують лікарський засіб у формі орального розчину.

#### **Припинення лікування**

У разі необхідності припинення прийому лікарського засобу відміну рекомендується проводити поступово (наприклад, для дорослих та підлітків з масою тіла 50 кг та більше – зменшувати дозу 500 мг 2 рази на добу кожні 2–4 тижні; для дітей та підлітків з масою тіла менше 50 кг – зменшувати разову дозу слід не більше ніж на 10 мг/кг 2 рази на добу кожні 2 тижні).

#### **Особливі групи пацієнтів**

##### ***Пацієнти літнього віку (віком від 65 років)***

Корекція дози рекомендується пацієнтам літнього віку з порушеннями функції нирок (див. нижче «Ниркова недостатність»).

##### ***Ниркова недостатність***

Добова доза повинна бути індивідуально скоригована відповідно до стану функціонування нирок.

Для коригування дози дорослим використовувати наведену нижче таблицю 1.

узгоджено з матеріалами  
реєстраційного дос'є

Для коригування дози за таблицею необхідно визначити рівень кліренсу креатиніну (КК) у мілілітрах за хвилину.

КК для дорослих та підлітків з масою тіла більше 50 кг можна розрахувати з огляду на концентрацію сироваткового креатиніну (мг/дл) за формулою:

$$\text{КК (мл/хв)} = \frac{[140 - \text{вік (роки)}] \times \text{маса тіла (кг)}}{72 \times \text{креатинін сироватки крові (мг/дл)}} \times 0,85 \text{ (для жінок)}.$$

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

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

Таблиця 1

Режим дозування при нирковій недостатності для дорослих та підлітків з нирковою недостатністю з масою тіла більше 50 кг

Ступінь тяжкості ниркової недостатності	Кліренс креатиніну (мл/хв/1,73 м <sup>2</sup> )	Режим дозування
Нормальна функція нирок	> 80	від 500 до 1500 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 леветирацетамом рекомендується прийом навантажувальної дози 750 мг.

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

Для дітей із нирковою недостатністю дозу леветирацетаму необхідно коригувати відповідно до функції нирок, оскільки кліренс леветирацетаму пов'язаний із функцією нирок. Ця рекомендація ґрунтується на дослідженні за участю дорослих пацієнтів із порушеннями функції нирок.

Для підлітків, дітей та немовлят КК у мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> можна розрахувати з огляду на концентрацію креатиніну у сироватці (мг/дл), застосовуючи таку формулу (формула Шварца):

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

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

Таблиця 2

Рекомендації щодо корекції дози для дітей віком до 6 років та підлітків із порушеннями функції нирок з масою тіла менше 50 кг

Ступінь тяжкості ниркової недостатності	Кліренс креатиніну (мл/хв/1,73 м <sup>2</sup> )	Діти віком від 6 років та підлітки з масою тіла менше 50 кг <sup>(1)</sup>
Нормальна функція нирок	> 80	10–30 мг/кг (0,10–0,30 мл/кг) 2 рази на добу
Легкий ступінь	50–79	10–20 мг/кг (0,10–0,20 мл/кг) 2 рази на добу

Узгоджено з матеріалами  
реєстраційного доосьє



Середній ступінь	30–49	5–15 мг/кг (0,05–0,15 мл/кг) 2 рази на добу
Тяжкий ступінь	< 30	5–10 мг/кг (0,05–0,10 мл/кг) 2 рази на добу
Термінальна стадія (пацієнти, які перебувають на діалізі)	–	10–20 мг/кг (0,10–0,20 мл/кг) 1 раз на добу <sup>(2)(3)</sup>

<sup>(1)</sup> Для дозування до 250 мг, для доз, не кратних 250 мг, коли рекомендоване дозування неможливо отримати прийомом декількох таблеток, а також для пацієнтів, які не можуть проковтнути таблетки, слід застосовувати оральний розчин леветирацетаму.

<sup>(2)</sup> У перший день лікування рекомендується застосувати навантажувальну дозу леветирацетаму 15 мг/кг (0,15 мл/кг).

<sup>(3)</sup> Після діалізу рекомендується застосувати додаткову дозу 5–10 мг/кг (0,05–0,10 мл/кг).

### *Печінкова недостатність*

Для пацієнтів зі слабкими та помірними порушеннями функції печінки корекція дози не потрібна. У пацієнтів із тяжкими порушеннями функції печінки кліренс креатиніну може не повною мірою відображати ступінь ниркової недостатності. Тому для пацієнтів із кліренсом креатиніну < 60 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> добову підтримувальну дозу рекомендовано знизити на 50 %.

### *Діти*

Лікар повинен призначати найбільш відповідну лікарську форму, дозування і форму випуску залежно від віку, маси тіла і розрахованої дози.

Лікарський засіб у формі таблеток не рекомендований для застосування дітям віком до 6 років. Цій групі пацієнтів бажано застосовувати леветирацетам у формі орального розчину. Крім того, наявні дозування таблеток не підходять для початкового лікування дітей з масою тіла до 25 кг, для пацієнтів, які не можуть проковтнути таблетки, або для застосування доз до 250 мг. У всіх вищенаведених випадках лікування слід розпочинати леветирацетамом у формі орального розчину.

### *Діти.*

Лікарський засіб у формі таблеток не рекомендований для застосування дітям віком до 6 років. Немовлятам віком від 1 місяця і дітям віком до 6 років слід застосовувати леветирацетам у формі орального розчину.

### **Передозування.**

#### *Симптоми*

При передозуванні леветирацетамом спостерігалися сонливість, збудження, агресія, пригнічення дихання, пригнічення свідомості, кома.

#### *Лікування*

У разі гострого передозування необхідно промити шлунок або викликати блювання. Спеціального антидоту немає. При необхідності проводити симптоматичне лікування, зокрема з використанням гемодіалізу (виводиться до 60 % леветирацетаму та 74 % первинного метаболіту).

### **Побічні реакції.**

Найчастіше повідомлялося про такі побічні реакції: назофарингіт, сонливість, головний біль, підвищена втомлюваність і запаморочення. Профіль наведених побічних реакцій ґрунтується на узагальненому аналізі даних плацебо-контрольованих клінічних випробувань, у яких загалом взяли участь 3416 пацієнтів, які отримували леветирацетам. Ці дані доповнюються застосуванням леветирацетаму у відповідних розширених відкритих дослідженнях, а також постмаркетинговим досвідом. Профіль безпеки леветирацетаму зазвичай схожий у різних вікових групах (дорослі і діти) при застосуванні за різними встановленими показаннями.

Узгоджено з матеріалами  
реєстраційного дощу



Побічні реакції, про які повідомлялося в клінічних дослідженнях (стосовно дорослих, підлітків, дітей і немовлят віком від 1 місяця) і протягом постмаркетингового періоду, зазначені в таблиці 3 за класами систем органів та за частотою виникнення. Частота визначається таким чином: дуже часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1\,000 - < 1/100$ ), рідко ( $\geq 1/10\,000 - < 1/1\,000$ ), дуже рідко ( $< 1/10\,000$ ).

Таблиця 3

Класи систем органів за MedDRA	Групи за частотою			
	Дуже часто	Часто	Нечасто	Рідко
З боку органів зору			Диплопія, розмитість зору	
З боку органів слуху та вестибулярного апарату		Вертиго		
З боку респіраторної системи, органів грудної клітки та середостіння		Кашель		
З боку шлунково-кишкового тракту		Біль у животі, діарея, диспепсія, блювання, нудота		Панкреатит
З боку печінки і жовчовивідних шляхів			Відхилення від норми результатів печінкових проб	Печінкова недостатність, гепатит
З боку нирок та сечовидільної системи				Гостре ураження нирок
З боку обміну речовин, метаболізму		Анорексія	Зниження маси тіла, збільшення маси тіла	Гіпонатріємія
З боку нервової системи	Сонливість, головний біль	Судоми, порушення рівноваги, запаморочення, летаргія, тремор	Амнезія, порушення пам'яті, порушення координації/атаксія, парестезія, розлади уваги	Хореоатетоз, дискінезія, гіперкінезія, порушення ходи, енцефалопатія, посилення судом
Психічні розлади		Депресія, ворожість/агресія, тривожність, безсоння, нервозність/дратівливість	Спроби самогубства, суїцидальні думки, психотичні розлади, аномальна поведінка, галюцинації	Суїцид, розлади особистості, порушення мислення, делірій



			гнів, сплутаність свідомості, панічні атаки, афективна лабільність/зміни настрою, збудженість	
З боку серця				Подовження інтервалу QT на ЕКГ
З боку крові та лімфатичної системи			Тромбоцитопенія, лейкопенія	Панцитопенія, нейтропенія, агранулоцитоз
З боку імунної системи				Реакція на лікарський засіб з еозинофілією та системними проявами (DRESS), гіперчутливість (включаючи ангіоневротичний набряк і анафілаксію)
З боку шкіри та підшкірної клітковини		Висипання	Алопеція, екзема, свербіж	Токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса–Джонсона, мультиформна еритема
З боку опорно-рухової системи та сполучної тканини			М'язова слабкість, міалгія	Рабдоміоліз і підвищення рівня креатинфосфокінази у крові*
Травми, отруєння та ускладнення процедур			Травми	
Інфекції та інвазії	Назофарингіт			Інфекція
Загальні порушення		Астенія/підвищена втомлюваність		

\* Поширеність значущо вища у японців порівняно з пацієнтами не японського походження.

#### Опис окремих побічних реакцій

Ризик анорексії зростає при одночасному застосуванні леветирацетаму з топіраматом. При проявах алопеції у деяких випадках відзначалося відновлення волоссяного покриву після припинення застосування леветирацетаму.

При проявах панцитопенії у деяких випадках спостерігалось пригнічення кісткового мозку.

Випадки енцефалопатії зазвичай спостерігалися на початку лікування (від декількох днів до кількох місяців) і були оборотними після припинення лікування.

#### Діти

Серед пацієнтів віком від 1 місяця до 4 років загалом 190 пацієнтів отримували лікування



леветирацетамом у процесі плацебо-контрольованих та відкритих додаткових досліджень. 60 із цих пацієнтів отримували лікування леветирацетамом під час плацебо-контрольованих досліджень. Серед пацієнтів віком 4–16 років загалом 645 пацієнтів отримували лікування леветирацетамом у процесі плацебо-контрольованих і відкритих додаткових досліджень. 233 з цих пацієнтів отримували лікування леветирацетамом у процесі плацебо-контрольованих досліджень. В обох зазначених вікових групах ці дані доповнені даними щодо застосування леветирацетаму у післяреєстраційний період.

Крім того, у процесі післяреєстраційного дослідження безпеки лікування лікарським засобом отримувало 101 немовля віком до 12 місяців. Нових даних із безпеки застосування леветирацетаму немовлятам з епілепсією віком до 12 місяців отримано не було.

Профіль побічних реакцій леветирацетаму загалом схожий у різних вікових групах та при всіх затверджених показаннях епілепсії. Результати щодо безпеки застосування лікарського засобу дітям, отримані у процесі плацебо-контрольованих клінічних досліджень, відповідали профілю безпеки леветирацетаму у дорослих, окрім побічних реакцій з боку поведінки та психіки, які у дітей були більш частими, ніж у дорослих. У дітей та підлітків віком від 4 до 16 років блювання (дуже часто: 11,2 %), збудженість (часто: 3,4 %), зміна настрою (часто: 2,1 %), афективна лабільність (часто: 1,7 %), агресія (часто: 8,2 %), аномальна поведінка (часто: 5,6 %) і летаргія (часто: 3,9 %) спостерігалися з більшою частотою, ніж в інших вікових групах або у загальному профілі з безпеки. У немовлят і дітей віком від 1 місяця до 4 років дратівливість (дуже часто: 11,7 %) та порушення координації (часто: 3,3 %) спостерігалися з більшою частотою, ніж в інших вікових групах або у загальному профілі з безпеки.

У подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні з безпеки для дітей, яке проводилося з метою довести не нижчу ефективність лікарського засобу порівняно з активним контролем, оцінювали вплив леветирацетаму на когнітивні та нейропсихологічні показники у дітей віком від 4 до 16 років із парціальними нападами. Леветирацетам не відрізнявся (не був менш ефективним) від плацебо щодо зміни від вихідного рівня уваги і пам'яті за шкалою Leiter-R, сумарного показника перевірки пам'яті у популяції відповідно до протоколу. Результати, пов'язані з поведінковими та емоційними функціями, вказували на посилення у пацієнтів, яких лікували леветирацетамом, агресивної поведінки, що визначалась стандартизовано і систематично, із використанням валідизованих засобів (CBCL – Achenbach Child Behavior Checklist – Контрольний список дитячої поведінки Ахенбаха). Однак у пацієнтів, які отримували леветирацетам у процесі довгострокового відкритого дослідження подальшого спостереження, у середньому не спостерігалось погіршень поведінкових та емоційних функцій, зокрема показники агресивної поведінки не були гіршими за вихідний рівень.

#### Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу є важливою процедурою. Це дозволяє продовжувати моніторинг співвідношення «користь/ризик» для відповідного лікарського засобу. Медичним працівникам необхідно повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції через національну систему повідомлень.

**Термін придатності.** 3 роки.

#### **Умови зберігання.**

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

#### **Упаковка.**

По 10 таблеток у блістері; по 3 блістери в пачці.

Узгоджено з матеріалами  
реєстраційного доось

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Заявник.** ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця».

**Місцезнаходження заявника та адреса місця провадження його діяльності.**  
Україна, 02093, м. Київ, вул. Бориспільська, 13.

**Виробник.** Ронтіс Хеллас Медікал енд Фармасьютікал Продактс С.А.

**Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.**  
П.О. Бокс 3012 Ларіса Індастріал Ареа, Ларіса, 41004, Греція.

**Дата останнього перегляду.**



Узгоджено з матеріалами  
реєстраційного дос'є

13

Триває узгодження 25.03.2021.

