

Резюме даних щодо плану управління ризиками

Елементи зведених даних для публічного доступу

VI.2.1 Огляд епідеміології захворювання

Епілепсія – це хронічне захворювання, що вражає осіб будь-якого віку, але показник сягає піку у літніх людей.

Епілепсія розвивається приблизно у 1% осіб у віці до 20 років та приблизно у 3% осіб у віці до 70 років. Зв'язок епілепсії з віком можна пояснити переважанням захворювань головного мозку з епілептогенним потенціалом (здебільшого інсультом та деменцією) та наслідками процесу старіння через ряд молекулярних механізмів, що включають мережі нейронів з вогнищевим або дифузним розподілом

У розвинених країнах частота розвитку захворювання, з поправкою на вік, коливається від 24 до 53 на 100 000 осіб (French et al. Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee and Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. Neurology 2004; 62: 1261-73). Епілепсія характеризується рецидивними неспровокованими судомними нападами, які є клінічними проявами аномального електричного розряду кортикальних нейронів (Abou-Khalil B. Drug Safety 2005; 28: 871-90).

VI.2.2. Зведені дані про результати лікування

Ефективність та безпечність леветирацетаму розглядалися в 2010 році під час процесу отримання торгової ліцензії.

Клінічна ефективність леветирацетаму для лікування епілепсії була продемонстрована в ряді досліджень з належним дизайном, як у разі застосування у комбінації з іншими протиепілептичними препаратами (ПЕП), так і при застосування в якості монотерапії.

Було проведено три дослідження з доказовими даними класу I, в яких оцінювалася ефективність додаткової терапії леветирацетамом при рефрактерній парціальній епілепсії (Cereghino et al. Neurology 2000; 55: 236-42; Ben-Menachem and Falter. Epilepsia 2000; 41: 1276-83; Shorvon et al. Epilepsia 2000; 41: 1179-86). Дози, що вивчалися в цих дослідженнях, становлять від 1000 до 3000 мг/ добу. При застосуванні доз 1000 мг/ добу відмічався рівень відповіді на терапію в межах від 22 до 33%, при застосуванні дози 2000 мг/ добу відмічався рівень відповіді на терапію 31 і 34%, а при застосуванні дози 3000 мг/ добу - 39,8%, порівняно з діапазоном від 10 до 17% у групах плацебо, за даними різних досліджень (French et al. Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee and Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. Neurology 2004; 62: 1261-73). Також повідомлялося про частоту відсутності епілептичних нападів, і як виявлялося, вона пов'язана з дозою і досягає максимум 8% при застосуванні найвищої дози 3000 мг (Rivoleve® Clinical Overview, 2010).

VI.2.3. Невивчені питання щодо ефективності лікування Не застосовно.

VI.2.4. Зведені дані про питання, що стосуються безпеки

Важливі ідентифіковані ризики

Ризик	Що відомо	Запобіжні заходи
Підвищена чутливість, алергічна реакція на леветирацетам або будь-які інші інгредієнти в складі цього лікарського препарату	Повідомлялося про деякі випадки системної реакції гіперчутливості при застосуванні леветирацетаму; не повідомлялося про жодні випадки анафілаксії при застосуванні препарату Ріволев.	Так, чітко зазначені протипоказання для пацієнтів з алергією на діючу речовину або будь-яку допоміжну речовину.
Супутнє застосування з метотрексатом	Леветирацетам може зменшувати нирковий кліренс метотрексату, що призводить до збільшення/продовження концентрації метотрексату в крові до потенційно токсичних рівнів.	Так, забезпечити медичного працівника та пацієнтів адекватною та чіткою інформацією для належного коригування дози метотрексату під час супутнього лікування леветирацетамом.
Супутнє застосування з проносним засобом, таким як макрогол	Всмоктування леветирацетаму у шлунково-кишковому тракті може зменшуватися при супутньому застосуванні з макроголом	Так, не слід приймати макрогол перорально протягом однієї години до та протягом однієї години після прийому леветирацетаму.
Застосування у пацієнтів з нирковою недостатністю	Пацієнтам із порушеннями функції нирок можуть знадобитися зміни дозування леветирацетаму в зв'язку зі змінами кліренсу креатиніну.	Так, препарат слід застосовувати з обережністю пацієнтам з нирковою недостатністю, а медичний працівник повинен оцінити коригування дози. Крім того, рекомендується оцінити функцію нирок перед тим, як обрати дозу для застосування у пацієнтів з важкою дисфункцією печінки.
Застосування у людей літнього віку (старше 65 років) та у пацієнтів з печінковою або нирковою недостатністю	Навіть якщо метаболізм леветирацетаму – не печінковий, коригування дози необхідне пацієнтам літнього віку з важкою нирковою недостатністю, оскільки у цих пацієнтів кліренс креатиніну може не в повній мірі відображати ступінь тяжкості ниркової недостатності.	Так, препарат слід з обережністю застосовувати пацієнтам літнього віку з важкою печінковою та нирковою недостатністю. У цих пацієнтів дозу необхідно зменшити на 50%, як повідомляється в схваленій/ запропонованій Інструкції для медичного застосування.

<p>Гостре ураження нирок після введення леветирацетаму</p>	<p>Застосування леветирацетаму в дуже рідкісних випадках асоціюється з гострим ураженням нирок, навіть якщо потенційний механізм невідомий.</p>	<p>Так, надати медичним працівникам та пацієнтам адекватну та чітку інформацію про те, що застосування леветирацетаму дуже рідко асоціювалося з гострим ураженням нирок.</p>
<p>Застосування у пацієнтів з важкими порушеннями функції печінки</p>	<p>Навіть якщо метаболізм леветирацетаму – не печінковий, для пацієнтів з важкою нирковою недостатністю необхідні корекції дози, оскільки у цих пацієнтів кліренс креатиніну може не повністю відобразити ступінь тяжкості ниркової недостатності.</p>	<p>Так, препарат слід застосовувати з обережністю пацієнтам з печінковою недостатністю, а медичний працівник повинен оцінити коригування дози.</p>
<p>Зменшення кількості клітин крові</p>	<p>Повідомлялося про деякі випадки зниження кількості клітин крові при застосуванні леветирацетаму, жодного при застосуванні Ріволеву.</p>	<p>Так, надання адекватної та чіткої інформації медичному працівнику та пацієнтам для повного аналізу клітин крові у пацієнтів, у яких спостерігається значна слабкість, пірексія, рецидивні інфекції або порушення згортання крові.</p>
<p>Випадки суїциду, спроби суїциду та суїцидальні думки</p>	<p>Повідомлялося про випадки суїциду у пацієнтів з епілепсією, а також про депресію та когнітивні порушення, жодного випадку – при застосуванні Ріволеву</p>	<p>Так, пацієнтам слід порекомендувати повідомляти лікаря про депресію та будь-які суїцидальні думки.</p>
<p>Випадки психотичних симптомів та поведінкових відхилень</p>	<p>Як повідомлялося, леветирацетам спричиняє небажані ефекти з боку психіки різного ступеня, включаючи порушення поведінки, такі як дратівливість, агресивність, збудження, ворожість та психоз, а також симптоми змін настрою та суїцидальність; жоден із них не пов'язаний з застосуванням препарату Ріволев.</p>	<p>Так, лікар і пацієнти отримують адекватну і чітку інформацію про необхідність проведення спостереження за розвитком психічних відхилень. Якщо відмічається така поведінка, лікар повинен адаптувати лікування, або його слід відмінити поступово.</p>

Поступове припинення застосування препарату	Застосування леветирацетаму слід припиняти поступово в зв'язку з можливістю виникнення поведінкових відхилень у разі раптової відміни лікування.	Так, лікар усвідомлює, що у разі відміни лікування, дозу слід зменшувати поступово.
Застосування під час годування дитини груддю (лактації)	Не очікується, що низькі рівні леветирацетаму в молоці призведуть до розвитку будь-яких небажаних явищ (НЯ) у немовлят, що перебувають на грудному вигодовуванні, особливо у немовлят старше 2 місяців. Якщо матері необхідне застосування леветирацетаму, це не є причиною припинення грудного вигодовування. Однак слід проводити спостереження за немовлятами, особливо за молодшими немовлятами, які перебувають виключно на грудному вигодовуванні.	Так, годувати груддю не рекомендується. Однак якщо леветирацетам необхідно застосовувати в період годування груддю, слід зважити користь та ризику лікування та важливість годування груддю.
Застосування під час вагітності	Інформація про безпечність застосування леветирацетаму в якості монотерапії під час вагітності була вивчена. Результати щодо жінок, які застосовували леветирацетам в якості монотерапії, не свідчать про збільшення ризику вроджених вад розвитку. Доступні лише обмежені доказові дані щодо неврологічного розвитку дітей, які зазнавали впливу леветирацетаму in utero.	Так, слід давати особливі рекомендації жінкам з репродуктивним потенціалом. Слід переглядати лікування леветирацетамом, коли жінка планує завагітніти; і слід уникати раптового припинення прийому леветирацетаму, леветирацетам можна застосовувати під час вагітності, якщо після ретельної оцінки це вважається клінічно необхідним.

Важливі потенційні ризики

Ризик	Що відомо
Застосування леветирацетаму і фертильність	Інформація з безпечності застосування леветирацетаму, що стосується фертильності, – недостатньо вивчена. Результати досліджень на тваринах вказують на наявність репродуктивної токсичності. Потенційний ризик препарату для людини наразі не відомий.

Відсутня інформація

Ризик	Що відомо
Вплив леветирацетаму на здатність керувати автотранспортом та працювати з механізмами	Леветирацетам незначно або помірно впливає на здатність керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами. Внаслідок індивідуальної чутливості деякі пацієнти можуть спостерігати сонливість та інші симптоми, особливо на початку лікування або після збільшення дози препарату. 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 до тих пір, доки не буде встановлено, що їхня здатність займатися такою діяльністю не порушена.

VI.2.5 Зведені дані про заходи, необхідні для мінімізації ризиків, наведені для кожної окремої проблеми безпечності

Питання, що стосується безпеки	Рутинні заходи, необхідні для мінімізації ризиків	Додаткові заходи, вжиті для мінімізації ризиків
Важливі ідентифіковані ризики		

<p>Підвищена чутливість до леветирацетаму або інших похідних піролідону або будь-якої допоміжної речовини у складі лікарського засобу.</p>	<p>Ріволев [Rivoleve] – це лікарський засіб, що відпускається лише за рецептом.</p> <p>Текст у розділі Інструкції для медичного застосування <u>Протипоказання.</u> Підвищена чутливість до леветирацетаму [....]</p>	<p><u>Відсутні</u></p>
<p>Супутнє застосування леветирацетаму та метотрексату</p>	<p>Ріволев [Rivoleve] – це лікарський засіб, що відпускається лише за рецептом.</p> <p>Текст у розділі Інструкції для медичного застосування <u>Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодії</u> Супутнє застосування леветирацетаму та метотрексату [....]</p>	<p><u>Відсутні</u></p>
<p>Взаємодія між проносними засобами та леветирацетамом</p>	<p>Ріволев – це лікарський засіб, що відпускається лише за рецептом.</p> <p>Текст у розділі Інструкції для медичного застосування <u>Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодії</u> В окремих випадках повідомляли про зниження ефективності леветирацетаму при одночасному застосуванні осмотичного проносного засобу [....]</p>	<p><u>Відсутні</u></p>
<p>Пацієнтам з нирковою недостатністю може знадобитися коригування дози леветирацетаму.</p>	<p>Ріволев [Rivoleve] – це лікарський засіб, що відпускається лише за рецептом.</p> <p>Текст у розділі Інструкції для медичного застосування <u>Особливості застосування</u></p> <hr/> <u>Пацієнти із нирковою недостатністю можуть потребувати корекції дози леветирацетаму</u> [....] Застосування леветирацетаму дуже рідко супроводжувалося гострим ураженням нирок [....] <p><u>Спосіб застосування та дози.</u> Пацієнти з порушеннями функції нирок Добова доза повинна бути індивідуально скоригована відповідно до стану функціонування нирок [....]</p> <p><u>Побічні реакції</u> Гостре ураження нирок: Нечасто Порушення з боку нирок і сечовидільної системи: Рідко</p>	<p><u>Відсутні</u></p>
<p>Пацієнтам літнього віку (> 65 років) з</p>	<p>Ріволев [Rivoleve] – це лікарський засіб, що відпускається лише за рецептом.</p>	<p><u>Відсутні</u></p>

<p>важкою печінковою або нирковою недостатністю слід застосовувати препарат з обережністю.</p>	<p>Текст у розділі Інструкції для медичного застосування <u>Особливості застосування</u></p> <hr/> <p>[...] Пацієнтам із тяжкими порушеннями печінкової функції рекомендується провести оцінку функції нирок</p> <p><u>Спосіб застосування та дози.</u> Пацієнти літнього віку (від 65 років) Корекція дози рекомендується [...]</p> <p><u>Побічні реакції</u> Гостре ураження нирок: Нечасто Порушення з боку нирок і сечовидільної системи: Рідко</p>	
<p>Застосування леветирацетаму дуже рідко супроводжувалося гострим ураженням нирок.</p>	<p>Ріволев [Rivoleve] – це лікарський засіб, що відпускається лише за рецептом.</p> <p>Текст у розділі Інструкції для медичного застосування <u>Особливості застосування</u></p> <hr/> <p>Гостре ураження нирок Застосування леветирацетаму дуже рідко супроводжувалося гострим ураженням нирок [...]</p> <p><u>Спосіб застосування та дози.</u> Пацієнти з порушеннями функції нирок Добова доза повинна бути індивідуально скоригована відповідно до стану функціонування нирок [...]</p> <p><u>Побічні реакції</u> Порушення з боку нирок і сечовидільної системи: Рідко</p>	<p><u>Відсутні</u></p>
<p>Пацієнтам із важкою дисфункцією печінки рекомендується оцінити функцію нирок, перш ніж обирати дозу застосування препарату.</p>	<p>Ріволев [Rivoleve] – це лікарський засіб, що відпускається лише за рецептом.</p> <p>Текст у розділі Інструкції для медичного застосування <u>Особливості застосування</u></p> <hr/> <p>[...] У пацієнтів з важким порушенням функції печінки [...]</p> <p><u>Спосіб застосування та дози.</u> Пацієнти з порушеннями функції печінки Для пацієнтів з легким та помірним порушенням функції печінки корекція дози не потрібна [...]</p>	<p><u>Відсутні</u></p>

	<p>Відхилення від норми показників функції печінки: Часто Печінкова недостатність, гепатит: Нечасто Гепатобіліарні розлади: Рідко</p>	
<p>Описані рідкісні випадки зниження кількості клітин крові у зв'язку із застосуванням леветирацетаму.</p>	<p>Ріволев [Rivoleve] – це лікарський засіб, що відпускається лише за рецептом.</p> <p>Текст у розділі Інструкції для медичного застосування <u>Особливості застосування</u></p> <hr/> <p>Аналізи крові Були описані рідкісні випадки зниження кількості клітин крові [...]</p> <p><u>Побічні реакції</u> Тромбоцитопенія, лейкопенія: Нечасто Панцитопенія, нейтропенія, агранулоцитоз: Рідко</p>	<p><u>Відсутні</u></p>
<p>У пацієнтів, які отримували леветирацетам, зареєстровані випадки суїциду, спроб суїциду та суїцидальних думок.</p>	<p>Ріволев [Rivoleve] – це лікарський засіб, що відпускається лише за рецептом.</p> <p>Текст у розділі Інструкції для медичного застосування <u>Особливості застосування</u></p> <hr/> <p>Суїцид Суїцид, спроби суїциду, суїцидальні думки [...]</p> <p><u>Побічні реакції</u> Спроби самогубства, суїцидальні думки: Нечасто Завершений суїцид: Рідко</p>	<p><u>Відсутні</u></p>
<p>Леветирацетам може спричинити появу психотичних симптомів та порушення поведінки, включаючи дратівливість та агресивність.</p>	<p>Ріволев [Rivoleve] – це лікарський засіб, що відпускається лише за рецептом.</p> <p>Текст у розділі Інструкції для медичного застосування <u>Особливості застосування</u></p> <hr/> <p>Аномальна та агресивна поведінка Леветирацетам може спричинити появу психотичних симптомів та порушення поведінки [...]</p> <p><u>Побічні реакції</u> Аномальна поведінка: Нечасто</p>	<p><u>Відсутні</u></p>
<p>Рекомендується припиняти застосування</p>	<p>Ріволев [Rivoleve] – це лікарський засіб, що відпускається лише за рецептом.</p>	<p><u>Відсутні</u></p>

препарату поступово.	<p>Текст у розділі Інструкції для медичного застосування <i>Застосування у період вігітності або годуванні груддю [....]</i> Як і у разі застосування всіх протиепілептичних препаратів, слід уникати раптового припинення прийому леветирацетаму [....] <i>Спосіб застосування та дози.</i> Припинення лікування У разі необхідності припинення прийому леветирацетаму [....]</p>	
Леветирацетам проникає в грудне молоко.	<p>Ріволев [Rivoleve] – це лікарський засіб, що відпускається лише за рецептом.</p> <p>Текст у розділі Інструкції для медичного застосування <i>Застосування у період вігітності або годуванні груддю</i> Період годування груддю Леветирацетам проникає у грудне молоко жінки.</p>	<u>Відсутні</u>
Вагітність	<p>Ріволев [Rivoleve] – це лікарський засіб, що відпускається лише за рецептом.</p> <p>Текст у розділі Інструкції для медичного застосування <i>Застосування у період вігітності або годуванні груддю</i> Вагітність Великий обсяг даних післяреєстраційного спостереження у вагітних жінок [....]</p>	<u>Відсутні</u>
Важливі потенційні ризики		
Інформація з безпечності застосування леветирацетаму, що стосується фертильності, – недостатньо вивчена. Результати досліджень на тваринах вказують на наявність репродуктивної токсичності.	<p>Ріволев [Rivoleve] – це лікарський засіб, що відпускається лише за рецептом.</p> <p>Текст у розділі Інструкції для медичного застосування <i>Вплив на репродуктивну функцію</i> Фертильність Не виявлено впливу на фертильність у дослідженнях на тваринах. [....]</p>	<u>Відсутні</u>
Відсутня інформація		
Вплив леветирацетаму на здатність керувати автотранспортом та працювати з механізмами невідомий.	<p>Ріволев [Rivoleve] – це лікарський засіб, що відпускається лише за рецептом.</p> <p>Текст у розділі Інструкції для медичного застосування <i>Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні транспортними засобами або іншими механізмами</i></p>	<u>Відсутні</u>

	<p>Вплив на здатність керувати транспортними засобами або працювати з механізмами Леветирацетам незначно або помірно впливає на здатність керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами [...]</p> <p><u>Побічні реакції</u> Сонливість: Дуже часто Млявість: Часто Порушення уваги:</p>	
--	---	--

VI.2.6. План проведення післяреєстраційного нагляду (заплановані заходи у післяреєстраційний період)

Не застосовно.