

Инструкция по применению препарата

Эвалеп[™] таблетки, покрытые пленочной оболочкой Evaler[™]

Международное непатентованное название: Levetiracetam

Состав

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

Активное вещество: леветирацетам 250 мг, 500 мг или 1000 мг

Вспомогательные вещества:

таб 250 мг: целлюлоза микрокристаллическая (Compressel M102), гидроксипропилцеллюлоза (LH21), кремния диоксид коллоидный, магния стеарат; **Орадыл II 85F30673** голубой (талк, FD&C Blue # 2 Aluminium Lake оксид железа черный, полиэтиленгликоль, титана диоксид, поливиниловый спирт);

таб 500 мг: целлюлоза микрокристаллическая (Compressel M102), гидроксипропилцеллюлоза (LH21), кремния диоксид коллоидный, магния стеарат; **Орадыл II 85F38036** желтый (талк, оксид железа черный, оксид железа желтый, полиэтиленгликоль, титана диоксид, поливиниловый спирт);

таб 1000 мг: целлюлоза микрокристаллическая (Compressel M102), гидроксипропилцеллюлоза (LH 21), кремния диоксид коллоидный, магния стеарат; **Орадыл II 85F18422** белый (поливиниловый спирт частично гидролизванный, титана диоксид, макрогол 3350, талк).

Описание

Таб 250 мг: таблетки, покрытые пленочной оболочкой, голубого цвета, овальной формы, с гравировкой "250" на одной стороне, риской на другой стороне; **Таб 500 мг:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой, желтого цвета, овальной формы, с гравировкой "500" на одной стороне, риской на другой стороне; **Таб 1000 мг:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой, белого цвета, овальной формы, с гравировкой "1000" на одной стороне, риской на другой стороне.

Фармакотерапевтическая группа

Противоэпилептическое средство.

Код АТХ: N03AX14

Фармакологические свойства

Леветирацетам - противоэпилептический препарат, производное пирролидона (S-энантиомер α-этил-2-оксо-1-пирролидин-ацетамид), по химической структуре отличается от известных противоэпилептических лекарственных средств. Механизм действия леветирацетама до конца не изучен, но очевидно, что он отличается от механизма действия известных противоэпилептических препаратов.

Исследования *in vitro* и *in vivo* показали, что леветирацетам не влияет на основные свойства клеток и нормальную нервную проводимость. Исследования *in vitro* показали, что леветирацетам влияет на внутринейрональную концентрацию ионов Ca²⁺, частично тормозит ток Ca²⁺ через каналы N-типа и снижает высвобождение кальция из внутринейрональных депо. Кроме того, леветирацетам частично восстанавливает токи через GABA- и глицин-зависимые каналы, сниженные цинком и β-карболинами.

Фармакодинамика

Эффективность леветирацетама подтверждена в отношении как парциальных, так и генерализованных эпилептических припадков (эпилептиформные проявления/фотопароксизмальная реакция).

Фармакокинетика

Всасывание

После приема внутрь леветирацетам хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта, его биодоступность составляет около 100%. Максимальная концентрация в плазме (С_{max}) достигается через 1,3 ч. Равновесное состояние достигается через 2 дня при двукратном приеме препарата. После однократного приема препарата в дозе 1000 мг и повторного приема 2 раза в день в дозе 1000 мг С_{max} в плазме крови составляет соответственно 31 мкг/мл и 43 мкг/мл. Степень абсорбции не зависит от дозы и приема пищи.

Распределение

Связывание леветирацетама и его основного метаболита с белками плазмы составляет менее 10%. Объем распределения леветирацетама - примерно 0,5-0,7 л/кг.

Биотрансформация

У человека леветирацетам не подвергается интенсивному метаболизму. Основной путь метаболизма (24% дозы) - ферментативный гидролиз ацетамидной группы. Образование первичного фармакологически неактивного метаболита (ucbL057) происходит без участия изоферментов цитохрома P450 в печени.

Выведение

У взрослых период полувыведения из плазмы составляет 7±1 ч и не изменяется в зависимости от дозы, способа применения или повторного приема. Средняя величина клиренса составляет 0,96 мл/мин/кг. 95% дозы выводится почками (примерно 93% - в течение 48 ч), 0,3% дозы выводится кишечником. Почечный клиренс леветирацетама и его первичного метаболита в течение первых 48 ч составляет 66% и 24%, соответственно.

Фармакокинетика у специальных групп больных

Почечная/Печеночная недостаточность

Клиренс леветирацетама и его первичного метаболита связан с клиренсом креатинина, поэтому пациентам с почечной недостаточностью средней и тяжелой степени рекомендуется коррекция суточной насыщающей дозы в зависимости от клиренса креатинина. В терминальной стадии почечной недостаточности с анурией у взрослых пациентов период полувыведения составляет 25 ч в период между сеансами диализа и 3,1 ч во время диализа. В течение 4-часового сеанса диализа клиренс леветирацетама составляет 51%. У пациентов с легкими и умеренными нарушениями функции печени значимых изменений клиренса леветирацетама не наблюдается. При печеночной недостаточности тяжелой степени и при отсутствующей почечной недостаточности клиренс леветирацетама снижается более чем на 50%.

Педиатрические пациенты (4-12 лет)

У детей (6-12 лет) с эпилепсией после однократного приема внутрь в дозе 20 мг/кг период полувыведения леветирацетама составляет 6 ч. Общий клиренс у этих детей на 30% выше, чем у взрослых и зависит от массы тела.

У детей (4-12 лет) с эпилепсией после повторного приема внутрь в дозе 20-60 мг/кг леветирацетам быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта. Максимальная концентрация в плазме достигается через 0,5-1 ч. Период полувыведения составляет примерно 5 ч, видимый клиренс – 1 мл/мин/кг.

Гериаτρические пациенты

У пациентов пожилого возраста период полувыведения увеличивается на 40% (10-11 ч), что связано со снижением функции почек.

Показания к применению

В качестве монотерапии при лечении парциальных припадков с вторичной генерализацией или без нее у взрослых, детей и подростков с вновь диагностированной эпилепсией.

В составе комплексной терапии при лечении:

- миоклонических судорог у взрослых и подростков старше 12 лет с ювенильной миоклонической эпилепсией;

- первично-генерализованных судорожных тонико-клонических припадков у взрослых и подростков старше 12 лет с идиопатической генерализованной эпилепсией.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к леветирацетаму, другим производным пирролидона или к компонентам препарата.

Особые указания

Отмена препарата: Если требуется прекратить прием препарата Эвалеп[™], то отмену рекомендуется проводить, постепенно уменьшая дозу (например, у взрослых: на 500 мг 2 раза в день каждые 2-4 недели, у детей и подростков с массой тела менее 50 кг: снижение дозы не должно превышать 10 мг/кг массы тела 2 раза в день каждые 2 недели).

Почечная/Печеночная недостаточность: У пациентов с почечной недостаточностью может потребоваться коррекция дозы. У пациентов с тяжелым поражением печени при выборе режима дозирования рекомендуется исследование функции почек.

Суицид: Имеются сообщения о случаях суицида, попытках суицида и суицидальных намерениях при лечении противоэпилептическими препаратами (включая леветирацетам). Мета-анализ рандомизированных плацебо-контролируемых исследований по противоэпилептическим препаратам показал незначительное повышение риска возникновения суицидальных намерений и попыток суицида. В связи с возможностью появления любых симптомов депрессии и/или суицидальных намерений пациента необходимо держать под контролем и проводить необходимое лечение. Следует предупреждать пациентов и их близких о том, что при появлении любых симптомов депрессии и/или суицидальных намерений необходимо немедленно обратиться к лечащему врачу.

Педиатрические пациенты: Таблетки препарата Эвалеп[™] не рассчитаны на использование у детей младше 4 лет. Имеющиеся сведения о применении препарата у детей не свидетельствуют о каком-либо его отрицательном влиянии на развитие и половое созревание. Однако влияние отдаленных последствий лечения на способность детей к обучению, на их умственное развитие, рост, функции эндокринных желез, половое развитие и фертильность неизвестно.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Противоэпилептические препараты

Премаркетинговые данные клинических исследований у взрослых показали, что леветирацетам и противоэпилептические препараты (фенитоин, карбамазепин, вальпроевая кислота, фенобарбитал, ламотриджин, габапентин и примидон) не взаимодействуют между собой.

Пробенецид

Блокатор тубулярной секреции пробенецид (500 мг 4 раза в день) ингибирует почечный клиренс первичного метаболита леветирацетама. Концентрация этого метаболита низкая. Другие препараты с активной тубулярной секрецией могут также снизить почечный клиренс метаболита. Влияние леветирацетама на пробенецид и другие препараты с активной секрецией (например, НПВП, сульфонамиды и метотрексат) неизвестно.

Взаимодействие с пероральными контрацептивами и другими препаратами

Леветирацетам в суточной дозе 1000 мг не изменяет фармакокинетику пероральных контрацептивов (этинилэстрадиола и левоноргестрела) и эндокринные параметры (лутенизирующий гормон и прогестерон).

Леветирацетам в суточной дозе 2000 мг не влияет на фармакокинетику дигоксина и варфарина, не изменяет протромбиновое время. Дигоксин, пероральные контрацептивы и варфарин не влияют на фармакокинетику леветирацетама.

Антагонизмы

Данные по влиянию антацидов на леветирацетам отсутствуют.

Слабительные

При приеме препарата внутрь одновременно с осмотическим слабительным макроголом в единичных случаях эффективность леветирацетама снижается. Поэтому макрогол не следует принимать за 1 час до или после приема леветирацетама.

Пища и алкоголь

Полнота всасывания леветирацетама не меняется под воздействием пищи, при этом скорость всасывания несколько снижается. Нет информации относительно взаимодействия леветирацетама с алкоголем.

Применение во время беременности и в период лактации

Применение препарата Эвалеп[™] во время беременности рекомендуется только в случае крайней необходимости. Леветирацетам выделяется с грудным молоком, поэтому грудное вскармливание при лечении препаратом не рекомендуется. В случае необходимости применения леветирацетама в период лактации следует провести оценку соотношения риск/польза лечения относительно важности грудного вскармливания.

Влияние на способность управления транспортными средствами и другими потенциально опасными механизмами

Исследования относительно влияния препарата Эвалеп[™] на способность к вождению автотранспорта и управление механизмами не проводились. Ввиду различной индивидуальной чувствительности к препарату у некоторых пациентов возможны побочные эффекты со стороны ЦНС (такие как сонливость), особенно в начале лечения или при повышении доз. По этой причине рекомендуется быть осторожными при вождении транспорта и управлении другими потенциально опасными механизмами.

Способ применения и дозы

Эвалеп[™] таблетки, покрытые пленочной оболочкой, принимают внутрь, независимо от приема пищи, запивая достаточным количеством воды. Суточную дозу делят на 2 одинаковых приема.

Монотерапия

Взрослые и подростки старше 16 лет

Рекомендуемая начальная доза составляет по 250 мг 2 раза в день; через 2 недели дозу увеличивают до начальной терапевтической по 500 мг 2 раза в день.

В зависимости от клинической эффективности дозу можно увеличивать каждые 2 недели на 250 мг 2 раза в день; максимальная суточная доза составляет по 1500 мг 2 раза в день.

В составе комплексной терапии

Взрослые (18 лет и старше) и подростки (12-17 лет) с массой тела 50 кг и более

Начальная терапевтическая доза составляет по 500 мг 2 раза в день; эту дозу можно принимать с первого дня лечения. В зависимости от клинической эффективности и переносимости препарата доза может быть увеличена до 1500 мг 2 раза в день. Изменение дозы (увеличение или уменьшение) на 500 мг 2 раз в день может осуществляться каждые 2-4 недели.

Дети 4-11 лет и подростки (12-17 лет) с массой тела менее 50 кг

Детям в возрасте до 4 лет леветирацетам назначают в форме раствора для приема внутрь. Начальная терапевтическая доза составляет 10 мг/кг 2 раза в день. В зависимости от клинической эффективности и переносимости доза может быть увеличена до 30 мг/кг 2 раза в день. Изменение дозы (увеличение или уменьшение) не должно превышать 10 мг/кг 2 раза в день каждые 2 недели. Следует назначать минимальную эффективную

дозу. Дозы для детей с массой тела 50 кг и более такие же, как и для взрослых. Врачу следует назначать препарат в наиболее подходящей лекарственной форме и дозе в зависимости от массы тела пациента.

Дозы, рекомендованные у детей и подростков:

Масса тела (кг)	Начальная доза	Максимальная доза
15 кг ⁽¹⁾	150 мг 2 раза в день	450 мг 2 раза в день
20 кг ⁽¹⁾	200 мг 2 раза в день	600 мг 2 раза в день
25 кг ⁽¹⁾	250 мг 2 раза в день	750 мг 2 раза в день
50 кг и выше ⁽²⁾	500 мг 2 раза в день	1500 мг 2 раза в день

⁽¹⁾ У детей с массой тела 25 кг и менее лечение рекомендуется начинать с леветирацетама в форме раствора для приема внутрь.

⁽²⁾ Дозы для детей с массой тела 50 кг и более такие же, как и для взрослых.

Дополнительные данные, связанные со специальными группами больных

Почечная/Печеночная недостаточность

Суточную дозу следует корректировать в зависимости от показателей функции почек пациента. У взрослых пациентов доза корректируется соответственно ниже следующей таблице. Перед использованием этой таблицы следует определить клиренс креатинина пациента (КК мл/мин). У взрослых и подростков с массой тела 50 кг и более клиренс креатинина (КК мл/мин) можно рассчитать, исходя из концентрации сывороточного креатинина (мг/дл), по следующей формуле:

КК (мл/мин)=[140-возраст (годы)] × масса тела (кг)/72 × сывороточный креатинин (мг/дл) (для женщин: полученное значение × 0,85).

Затем КК уточняется по следующей формуле в зависимости от площади поверхности тела (ППТ):

КК (мл/мин/1,73 м²)= КК (мл/мин)/ППТ (м²) ×1,73.

Коррекция дозы при почечной недостаточности у взрослых и подростков с массой тела более 50 кг:

Функция почек	Клиренс креатинина (мл/мин/1,73 м ²)	Доза и кратность приема
нормальная	>80	500-1500 мг 2 раза в день
почечная недостаточность легкой степени	50-79	500-1000 мг 2 раза в день
почечная недостаточность средней степени	30-49	250-750 мг 2 раза в день
почечная недостаточность тяжелой степени	<30	250-500 мг 2 раза в день
терминальная стадия почечной недостаточности; пациенты, находящиеся на диализе ⁽¹⁾	-	500-1500 мг 1 раза в день ⁽²⁾

⁽¹⁾ В первый день лечения леветирацетамом рекомендуется прием насыщающей дозы 750 мг.

⁽²⁾ После диализа рекомендуется прием дополнительной дозы 250-500 мг.

Детям с почечной недостаточностью коррекцию дозы леветирацетама следует производить с учетом степени почечной недостаточности, используя рекомендации, данные для взрослых.

У детей и подростков клиренс креатинина КК (мл/мин/1,73 м²) можно рассчитать, исходя из концентрации сывороточного креатинина (мг/дл), по следующей формуле (формуле Шварца):

КК (мл/мин/1,73 м²)= рост (см) × кг/сывороточный креатинин (мг/дл)

кг = 0,55 для детей моложе 13 лет и девочек-подростков

кг = 0,7 для мальчиков-подростков

Коррекция дозы при почечной недостаточности у детей и подростков с массой тела менее 50 кг:

Функция почек	Клиренс креатинина (мл/мин/1,73 м ²)	Доза и кратность приема у детей старше 4 лет и подростков с массой тела менее 50 кг
нормальная	>80	0-30 мг/кг (0,10-0,30 мл/кг) 2 раза в день
почечная недостаточность легкой степени	50-79	10-20 мг/кг (0,10-0,20 мл/кг) 2 раза в день
почечная недостаточность средней степени	30-49	5-15 мг/кг (0,05-0,15 мл/кг) 2 раза в день
почечная недостаточность тяжелой степени	<30	5-10 мг/кг (0,05-0,30 мл/кг) 2 раза в день
терминальная стадия почечной недостаточности; пациенты, находящиеся на диализе ⁽¹⁾	-	10-20 мг/кг (0,10-0,20 мл/кг) 1 раз в день ⁽²⁾⁽³⁾

⁽¹⁾ У пациентов, испытывающих затруднения при глотании таблеток, а также при дозах менее 250 мг применяется раствор для приема внутрь

⁽²⁾ В первый день лечения леветирацетамом рекомендуется прием насыщающей дозы 15 мг/кг (0,15 мл/кг).

⁽³⁾ После диализа рекомендуется прием дополнительной дозы 5-10 мг/кг (0,05-0,10 мл/кг)

При печеночной недостаточности легкой и средней степени коррекции дозы не требуется. У пациентов с КК менее 60 мл/мин/1,73 м² суточную насыщающую дозу рекомендуется снизить до 50%.

Педиатрическая группа

У детей младше 4 лет Эвалеп[™] таблетки, покрытые пленочной оболочкой, не применяются; для них предусмотрен леветирацетам в форме раствора для приема внутрь. Имеющиеся дозы в форме таблеток не применяются в начале лечения у детей с массой тела менее 25 кг, у пациентов, испытывающих затруднения при глотании таблеток, а также при дозах менее 250 мг. В таких случаях леветирацетам применяется в форме раствора для приема внутрь. Леветирацетам не применяется в качестве монотерапии у детей и подростков моложе 16 лет.

Гериаτρическая группа

В связи с возможным нарушением функции почек у пожилых пациентов (65 лет и старше) рекомендуется коррекция дозы.

Побочные действия

Наиболее часто встречаются следующие побочные реакции: назофарингит, головная боль, усталость, головокружение. Профиль безопасности у различных групп (взрослых и педиатрических пациентов) схожий.

Частота возникновения побочных действий: очень часто (≥1/10); часто (от ≥1/100 до <1/10); нечасто (от ≥1/1000 до <1/100); редко (от ≥1/10000 до <1/1000); очень редко

(<1/10000); с неизвестной частотой (не могут быть оценены на основе имеющихся данных).

Инфекции и инвазии

очень часто: назофарингит;

редко: инфекции.

Со стороны кроветворной и лимфатической системы

нечасто: тромбоцитопения, лейкопения;

редко: нейтропения, панцитопения, агранулоцитоз.

Со стороны иммунной системы

редко: лекарственная реакция с эозинофилией, системные симптомы (DRESS).

Со стороны обмена веществ и питания

часто: анорексия;

нечасто: снижение/увеличение массы тела;

редко: гипонатриемия.

Со стороны психики

часто: депрессия, враждебность/агрессивность, беспокойство, бессонница, нервозность/раздражительность;

нечасто: попытки суицида, суицидальные мысли, психотические расстройства, поведенческие расстройства, галлюцинации, спутанность сознания, паническая атака, эмоциональная лабильность/переменчивость настроения, тревожность;

редко: суицид, деперсонализация, нарушение мышления.

Со стороны нервной системы

очень часто: бессонница, головная боль;

часто: судороги, головокружение, тремор, летаргия;

нечасто: амнезия, ухудшение памяти, нарушение равновесия/атаксия, парестезии, снижение концентрации внимания;

редко: хореоатетоз, дискинезия, гиперкинезия.

Со стороны органа зрения

нечасто: диплопия, нечеткость зрения.

Со стороны органа слуха и лабиринтной системы

часто: головокружение.

Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

часто: кашель.

Со стороны пищеварительной системы

часто: боли в эпигастральной области, диарея, диспепсия, рвота, тошнота;

редко: панкреатит.

Со стороны гепатобилиарной системы

нечасто: изменение уровня ферментов печени;

редко: печеночная недостаточность, гепатит.

Со стороны кожи и подкожной клетчатки

часто: сыпь;

нечасто: алоpecia, экзема, зуд;

редко: токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, многоформная эритема.

Со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани

нечасто: мышечная слабость, миалгия.

Общие расстройства и местные реакции

часто: астения/слабость.

Повреждение, интоксикация и процедурные осложнения

часто: телесное повреждение.

Описание некоторых побочных реакций

При одновременном использовании леветирацетама с топираматом повышается риск анорексии.

В некоторых случаях при отмене приема леветирацетама алоpecia прекращается. В некоторых случаях панцитопения была диагностирована супрессия костного мозга.

Сообщение о подозрительных побочных реакциях

Сообщение о подозрительных побочных реакциях после того, как лекарственный препарат был зарегистрирован, имеет важное значение. Это позволяет осуществлять длительный контроль соотношения польза/риск применения лекарственного средства.

При появлении нежелательных эффектов обратитесь к врачу.

Передозировка

Симптомы: При передозировке наблюдались сонливость, тревожность, угнетение сознания, угнетение дыхания, кома.

Лечение: В случае передозировки леветирацетам можно вывести из организма при помощи искусственного вызова рвоты и промывания желудка. Специфического антидота для леветирацетама нет. Проводится симптоматическое лечение и гемодиализ. Эффективность диализа леветирацетама составляет 60%, его первичного метаболита - 74%.

Форма выпуска

Эвалеп[™] 250 мг, 500 мг или 1000 мг таблетки, покрытые пленочной оболочкой, в блистере. 5 блистеров (50 таблеток, покрытых пленочной оболочкой) в комплекте с инструкцией по применению упакованы в картонную коробку.

Условия хранения

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

Срок годности