

Инструкция по применению препарата

Эвалеп™ таблетки, покрытые пленочной оболочкой
Epilep™

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 (Comprgesel M102), гидроксипропицеплюпаза (LH21), кремния диоксид коллоидный, магния стеарат; Орадри II 85F30673 голубой (тальк, FD&C Blue #2 Aluminum Lake оксид железа черный, полизиэтиленгликоль, титана диоксид, поливиниловый спирт);

таб 500 мг: целлюлоза микрокристаллическая (Comprgesel M102), гидроксипропицеплюпаза (LH21), кремния диоксид коллоидный, магния стеарат; Орадри II 85F38036 желтый (тальк, оксид железа черный, оксид железа желтый, полизиэтиленгликоль, титана диоксид, поливиниловый спирт);

таб 1000 мг: целлюлоза микрокристаллическая (Comprgesel M102), гидроксипропицеплюпаза (LH 21), кремния диоксид коллоидный, магния стеарат; Орадри II 85F18422 белый (поливиниловый спирт частично гидролизованный, титана диоксид, макрогол 3350, тальк).

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 ATХ: N03AX14

Фармакологические свойства

Леветирацетам - противоэпилептический препарат, производное пирролидона (S-энантиомер а-этил-2-оксо-1-пирролидин-ацетамида), 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 внутринеурональную концентрацию ионов Ca^{2+} , частично тормозя ток Ca^{2+} через каналы N-типа и снижая высвобождение кальция из внутринеурональных депо. Кроме того, леветирацетам частично восстанавливает токи через GABA- и глицин-зависимые каналы, сниженные цинком и β -карбонилами.

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. Почки клиренс леветирацетама и его первичного метаболита в течение первых 48 ч составляет 66% и 24%, соответственно.

Фармакокинетика у специальных групп больных

Почекная/Гемонырная 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 диагноза и 3,1 ч во время диагноза. В течение 4-часового сеанса диагноза клиренс леветирацетама составляет 51%. У пациентов с легкими и умеренными нарушениями функции почек значимых изменений клиренса леветирацетама не наблюдается. При почечной недостаточности тяжелой степени и при сопутствующей 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.

Гериатрические 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 новой 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 компонентам препарата.

Особые указания

Опомена 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).

Почекная/Гемонырная недостаточность: У пациентов с почечной недостаточностью может потребоваться коррекция дозы. У пациентов с тяжелым поражением почек 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 предупредить пациентов и их близких о том, что при появлении любых симптомов депрессии и/или суицидальных намерений необходимо 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 fertilitet неизвестно.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

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

Пробовенцид

Блокатор тубулярной секреции пробенецид (500 мг 4 раза в день) ингибит 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 мотетрексат) 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 (потенцирующий 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.

Антациды

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 риска/пользы лечения относительно важности грудного вскармливания.

Влияние на способность управления транспортными средствами и другими потенциально опасными механизмами

Исследование 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 управления 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

Рекомендованная 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; эта доза 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 раза 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

(<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, неврозы/раздражительность;

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