

Состав

действующее вещество: levetiracetam;

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит леветирацетаму 250 мг или 500 мг; другие составляющие: кальция гидроген фосфат дигидрат, целлюлоза микрокристаллическая, кросповидон (тип А), гидроксипропилцеллюлоза.

пленочное покрытие:

таблетки 250 мг: Opadry 02H20569 (blue): гипромелоза, титана диоксид (Е 171), тальк, пропиленгликоль, FD&C blue #2 алюминиевый краситель (Е 132), FD&C yellow #6 алюминиевый краситель (Е 11 104);

таблетки 500 мг: Opadry 20J22730 (yellow): гипромелоза, титана диоксид (Е 171), гидроксипропилцеллюлоза, пропиленгликоль, сорбитанолеат, сорбиновая кислота, ванилин, краситель хинолиновый желтый (Е 104).

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Основные физико-химические свойства:

таблетки 250 мг: Голубого цвета, продолговатые, двояковыпуклые таблетки без дефектов. Размеры: 13,8 мм±0,1 мм на 6,7 мм±0,1 мм; толщина: 4,0 мм±0,2 мм;

таблетки 500 мг: Желтого цвета, продолговатые, двояковыпуклые таблетки без дефектов.

Размеры: 19,4 мм±0,1 мм на 7,8 мм±0,1 мм, толщина: 5,1 мм±0,2 мм

Фармакотерапевтическая группа

Противоэпилептические средства. Леветирацетам.

Код АТХ N03A X14.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика.

Активное вещество леветирацетам – производное пирролидона (S-энантиомер альфа-этил-2-оксо-1-пирролидин-ацетамида), которое по химической структуре отличается от известных противоэпилептических лекарственных средств.

Механизм действия леветирацетама недостаточно изучен. На основании проведенных исследований *in vitro* и *in vivo* предполагается, что леветирацетам не изменяет основные характеристики нервной клетки и нормальную нейротрансмиссию. Исследования *in vitro* показали, что леветирацетам влияет на внутринейрональные уровни Ca^{2+} путем частичного угнетения тока через Ca^{2+} каналы N-типа и снижение высвобождения Ca^{2+} из интранейронального депо. Он также частично нивелирует угнетение ГАМК- и глицин-регулируемого тока, обусловленное действием цинка и β -карболинами. Кроме того, в ходе исследований *in vitro* леветирацетам связывался со специфическими участками в тканях мозга грызунов. Местом связывания является белок синаптических везикул 2A, участвующий в слиянии везикул и высвобождении нейротрансмиттеров. Родство (в ранговом порядке) леветирацетама и аналогов с белком синаптических везикул 2A коррелировало с мощностью их противосудорожного действия в моделях аудиогенной эпилепсии у мышей. Эти результаты позволяют предположить, что взаимодействие между леветирацетамом и белком синаптических везикул 2A может частично объяснять механизм противоэпилептического действия препарата.

Леветирацетам обеспечивает защиту от судорог в широком спектре моделей парциальных и первично генерализованных приступов у животных, не вызывая судорожного эффекта. Основной метаболит неактивен.

У человека активность препарата подтверждена как фокальными, так и генерализованными эпилептическими приступами (эпилептиформные проявления/фотопароксизмальная реакция), что свидетельствует о широком спектре фармакологического профиля леветирацетама.

Фармакокинетика.

Леветирацетам характеризуется высокой растворимостью и проницаемостью. Фармакокинетика носит линейный характер и характеризуется низкой меж- и интрасубъектной изменчивостью. После повторного применения препарата клиренс не меняется. Признаков влияния пола, расы или циркадного ритма на фармакокинетику не отмечалось. Профиль фармакокинетики был сходен у здоровых добровольцев и больных эпилепсией.

Благодаря полному и линейному всасыванию уровни препарата в плазме крови можно предположить по пероральной дозе леветирацетама, выраженной в мг/кг массы тела. Поэтому отслеживать плазменные уровни леветирацетама нет

необходимости.

У взрослых и детей отмечалась значительная корреляция между концентрацией препарата в слюне и плазме крови (соотношение концентраций в слюне/плазме колебалось от 1 до 1,7 после приема таблеток для перорального применения и через 4 ч после приема орального раствора).

Взрослые и подростки.

Всасывание.

Леветирацетам быстро всасывается после перорального применения.

Абсолютная пероральная биодоступность – около 100%. Пиковая концентрация в плазме крови достигается через 1,3 ч после приема препарата. Равновесное состояние достигается через 2 дня применения препарата дважды в день.

Пиковые концентрации (C_{max}) обычно составляют 31 и 43 мкг/мл после однократной дозы 1000 мг и повторной дозы 1000 мг дважды в сутки соответственно. Степень всасывания не зависит от дозы и не меняется при еде.

Деление.

Данных по распределению препарата в тканях человека нет. Ни леветирацетам, ни его основной метаболит значительно не связываются с белками плазмы крови (< 10%). Объем распределения леветирацетама составляет от 0,5 до 0,7 л/кг, что примерно равно общему объему воды в организме.

Метаболизм.

Метаболизм леветирацетама у человека незначителен. Основным путем метаболизма (24% дозы) ферментный гидролиз ацетамидной группы. Изоформы печеночного цитохрома P450 не участвуют в образовании основного метаболита – *ucb L057*. Гидролиз ацетамидной группы наблюдался в большом количестве тканей, включая клетки крови. Метаболит *ucb L057* фармакологически неактивен.

Также были определены два второстепенных метаболита. Один образовывался в результате гидроксилирования пирролидинового кольца (1,6% от дозы), второй – вследствие разомкивания пирролидинового кольца (0,9% от дозы). Другие неопределенные компоненты составляли всего 0,6% от дозы. Взаимного превращения энантиомеров леветирацетама или его основного метаболита в условиях *in vivo* не наблюдалось.

В ходе исследований *in vitro* леветирацетам и его основной метаболит не подавляли активность основных изоформ печеночного цитохрома P450 человека

(CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 и 1A2), глюкуронилтрансферазы и UGT1A1). Также леветирацетам не ингибирует глюкуронидацию вальпроевой кислоты *in vitro*. В культуре гепатоцитов человека леветирацетам оказывал слабое влияние или совсем не влиял на конъюгацию CYP1A1/2, SULT1E1 или UGT1A1. Леветирацетам вызывал слабую индукцию CYP2B6 и CYP3A4. Данные *in vitro* и данные *in vivo* по взаимодействию с пероральными контрацептивами, дигоксином и варфарином указывают на то, что в условиях *in vivo* значимой индукции ферментов не ожидается.

. Поэтому взаимодействие лекарственного средства Крампалика с другими веществами или наоборот маловероятно.

Вывод.

Период полувыведения из плазмы крови у взрослых составлял 7 ± 1 ч и не зависел от дозы, пути введения или повторного применения. Средний общий клиренс составил 0,96 мл/мин/кг. Основное количество препарата в среднем 95% дозы выводилось почками (приблизительно 93% дозы выводилось в течение 48 часов). С калом выводится всего 0,3% дозы.

Кумулятивный вывод с мочой леветирацетама и его основного метаболита составил 66% и 24% от дозы соответственно в первые 48 часов. Почечный клиренс леветирацетама и *ucb L057* составляет 0,6 и 4,2 мл/мин/кг соответственно, что свидетельствует о выведении леветирацетама путем гломерулярной фильтрации с последующей реабсорбцией в канальцах и что основной метаболит также выводится путем активной канализации. Выведение леветирацетама коррелирует с клиренсом креатинина.

Пациенты пожилого возраста.

У пациентов пожилого возраста период полувыведения увеличивается примерно на 40% (10-11 часов). Это связано с ухудшением функций почек в данной популяции (см. «Способ применения и дозы»).

Нарушение функции почек.

Видимый общий клиренс леветирацетама и его основного метаболита коррелирует с клиренсом креатинина. Поэтому пациентам с умеренными и тяжелыми нарушениями функции почек рекомендуется корректировать поддерживающую суточную дозу лекарственного средства в соответствии с клиренсом креатинина (см. способ применения и дозы). У пациентов с анурией в терминальной стадии болезни почек период полувыведения составлял примерно 25 и 3,1 часа соответственно в период между сеансами диализа и во время его проведения. В течение типичного 4-часового сеанса диализа выводилось 51%

леветирацетама.

Нарушение функции печени.

Клиренс леветирацетама не изменялся у пациентов с легкими и умеренными нарушениями функции печени. У большинства пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени клиренс леветирацетама был снижен более чем на 50% вследствие сопутствующего нарушения функции почек (см. «Способ применения и дозы»).

Педиатрическая популяция.

Дети 4-12 лет.

После применения разовой дозы (20 мг/кг) у детей больных эпилепсией (от 6 до 12 лет) период полувыведения леветирацетама составлял 6 часов. Видимый клиренс, откорректированный с учетом массы тела, был примерно на 30% выше, чем у взрослых пациентов с эпилепсией. После повторного перорального применения (20-60 мг/кг/сут) у больных эпилепсией детей (4-12 лет) леветирацетам всасывался быстро. Пиковые концентрации в плазме крови достигались через 0,5-1 ч после приема дозы. Пиковые концентрации и площадь зоны под кривой зависимости концентрации от времени увеличивались линейно и зависели от дозы. Период полувыведения составлял около 5 часов; видимый общий клиренс – 1,1 мл/мин/кг.

Показания

Монотерапия (препарат первого выбора) при лечении:

парциальных приступов с вторичной генерализацией или без таковой у взрослых и подростков в возрасте от 16 лет, у которых впервые диагностирована эпилепсия.

Как дополнительная терапия при лечении:

парциальных приступов с вторичной генерализацией или без таковой у взрослых, подростков и детей в возрасте от 6 лет, больных эпилепсией; миоклонических судорог у взрослых и подростков от 12 лет, больных ювенильной миоклонической эпилепсией;

первичногенерализованных судорожных (тонико-клонических) приступов у взрослых и подростков в возрасте от 12 лет, больных идиопатической генерализованной эпилепсией.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к леветирацетаму или другим производным пирролидона, а также к любым вспомогательным веществам препарата.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Противоэпилептические препараты.

Предрегистрационные данные, полученные в ходе клинических исследований, проведенных с участием взрослых пациентов, указывают на то, что леветирацетам не влияет на сывороточные концентрации существующих противоэпилептических препаратов (фенитоин, карбамазепин, вальпроевая кислота, фенобарбитал, ламотриджин, га В свою очередь, не влияют на фармакокинетику леветирацетама.

Отсутствуют данные о клинически значимом взаимодействии лекарственного средства у пациентов детского возраста, как и у взрослых, получавших до 60 мг/кг/сут леветирацетама. Ретроспективная оценка фармакокинетического взаимодействия у детей и подростков с эпилепсией (в возрасте от 4 до 17 лет) подтвердила, что дополнительная терапия с пероральным применением леветирацетама не влияла на равновесные сывороточные концентрации одновременно применяемых карбамазепина и вальпроата. Однако данные свидетельствуют о том, что клиренс леветирацетама на 20% выше у детей, принимающих ферментиндуцирующие противоэпилептические средства. Коррекция дозы не требуется.

Пробенецид.

Пробенецид (500 мг 4 раза в сутки) – препарат, блокирующий секрецию почечных канальцев, ингибирует почечный клиренс основного метаболита, но не самого леветирацетама. Однако концентрации этого метаболита остаются низкими.

Метотрексат.

Сообщалось, что одновременное применение леветирацетама и метотрексата снижает клиренс метотрексата, что приводит к увеличению/удлинению концентрации метотрексата в крови до потенциально токсических уровней. Уровни метотрексата и леветирацетама в крови следует тщательно контролировать у пациентов, получающих лечение двумя препаратами одновременно.

Пероральные контрацептивы и фармакокинетические взаимодействия с другими препаратами. Леветирацетам в суточной дозе 1000 мг не изменяет фармакокинетику пероральных контрацептивов (этинилэстрадиол и

левоноргестрел); эндокринные показатели (уровни лютеинизирующего гормона и прогестерона) не изменялись. Леветирацетам в суточной дозе 2000 мг не изменяет фармакокинетику дигоксина и варфарина; значения протромбинового времени оставались неизменными. Дигоксин, пероральные контрацептивы и варфарин не влияют на фармакокинетику леветирацетама при одновременном применении. Слабительные средства.

В отдельных случаях сообщали о снижении эффективности леветирацетама при одновременном применении осмотического слабительного макроголу с пероральным леветирацетамом. Поэтому не следует принимать макрогол перорально в течение 1 ч до и в течение 1 ч после приема леветирацетама.

Еда и алкоголь.

Степень всасывания леветирацетама не зависит от приема пищи, но скорость всасывания несколько снижена при приеме пищи. Нет данных о взаимодействии леветирацетама с алкоголем.

Особенности по применению

Почечная недостаточность.

Пациенты с почечной недостаточностью могут нуждаться в коррекции дозы леветирацетама. Пациентам с тяжелыми нарушениями печеночной функции рекомендуется провести оценку функции почек перед тем, как определить дозу препарата (см. Способ применения и дозы).

Острое поражение почек.

Применение леветирацетама очень редко сопровождалось острым поражением почек, время до возникновения которого колебалось от нескольких дней до нескольких месяцев. Общий анализ крови.

Были описаны редкие случаи снижения количества клеток крови (нейтропения, агранулоцитоз, лейкопения, тромбоцитопения и панцитопения) в связи с применением леветирацетама, как правило, в начале лечения. Рекомендуется проводить полный анализ крови пациентам, у которых наблюдается значительная слабость, лихорадка, рецидивирующие инфекции или нарушения свертывания крови (раздел «Побочные реакции»).

Суицид.

У пациентов, получавших лечение противоэпилептическими препаратами (в т. ч. леветирацетамом), отмечались случаи суицида, попыток суицида, суицидальных

мыслей и поведения. Метаанализ результатов рандомизированных плацебо-контролируемых исследований противоэпилептических лекарственных средств показал некоторое увеличение риска возникновения суицидальных мыслей и поведения. Механизм возникновения такого риска не изучен. В связи с наличием такого риска состояние пациентов следует контролировать по признакам депрессии и/или суицидальных мыслей и поведения и при необходимости корректировать лечение. Пациентам (и их опекунам) следует предупредить о необходимости сообщать о любых симптомах депрессии и/или суицидальных мыслей или поведения своему врачу.

Необычное или агрессивное поведение.

Леветирацетам может вызвать психотические симптомы и нарушения поведения, включая раздражительность и агрессивность. За пациентами, принимающими леветирацетам, следует наблюдать развитие психических признаков, свидетельствующих о важных изменениях настроения и/или личности. При появлении такого поведения рекомендуется адаптировать лечение или его постепенно отменить. При необходимости отмены лечения см. сведения в разделе «Способ применения и дозы».

Ужесточение судорог.

Как и при применении каких-либо противоэпилептических средств, леветирацетам может приводить к усилению частоты и тяжести судорог. Об этом парадоксальном эффекте в основном сообщалось в течение первого месяца после начала применения леветирацетама или увеличения дозы, и он был обратимым после отмены лекарственного средства или уменьшения дозы. Пациентам необходимо рекомендовать немедленно обратиться к врачу в случае усиления судорог. Например, о недостаточной эффективности лечения или об обострении приступов сообщали у пациентов с эпилепсией, ассоциированной с мутациями альфа-субъединицы потенциалзависимых натриевых каналов.

Удлинение интервала QT на ЭКГ.

Известно, что во время постмаркетингового наблюдения сообщалось о редких случаях удлинения интервала QT на ЭКГ. Леветирацетам следует применять с осторожностью пациентам с удлинением интервала QTс, пациентам, одновременно получавшим лекарства, влияющие на интервал QTс, или пациентам с уже имеющимися сердечными заболеваниями или электролитными нарушениями.

Дети.

Лекарственное средство в форме таблеток, покрытых пленочной оболочкой, не пригодно для применения младенцам и детям до 6 лет.

Имеющиеся данные относительно детей не свидетельствуют о существовании влияния на развитие и половое созревание. Однако долгосрочное влияние на обучаемость, интеллект, развитие, эндокринные функции, половое созревание и репродуктивную функцию у детей остается неизвестным.

Применение в период беременности или кормления грудью.

Женщины репродуктивного возраста.

Специальные рекомендации следует предоставить женщинам репродуктивного возраста. Лечение леветирацетамом следует пересмотреть, если женщина планирует беременность. Как и при применении всех противоэпилептических средств, следует избегать внезапной отмены леветирацетама, поскольку это может привести кпадению судорог, что может иметь серьезные последствия для женщины и нерожденного ребенка. В случае возможности следует отдавать предпочтение монотерапии, поскольку лечение несколькими противоэпилептическими средствами может быть связано с более высоким риском врожденных пороков, чем при применении монотерапии в зависимости от комбинации препаратов. Беременность.

Большое количество постмаркетинговых данных, полученных от беременных женщин, применявших леветирацетам (более 1800 женщин, среди которых 1500 женщин применяли препарат в течение I триместра), не свидетельствуют о повышенном риске значительных врожденных пороков. Существует только ограниченное количество данных о развитии нервной системы детей, подвергшихся влиянию монотерапии леветирацетамом *in utero*. Однако существующие эпидемиологические исследования (около 100 детей) не свидетельствуют о повышенном риске расстройств или задержках развития нервной системы. Леветирацетам можно использовать в течение беременности, если после тщательной оценки это считается клинически необходимым. В таком случае рекомендуется применять низкую эффективную дозу.

Физиологические изменения в период беременности

могут изменять концентрацию леветирацетама. В период беременности наблюдалось понижение плазменной концентрации леветирацетама. Такое снижение наиболее выражено в III триместре (до 60% от начальной концентрации до беременности). Следует обеспечить надлежащее клиническое наблюдение за беременными женщинами, получающими леветирацетам.

Кормление грудью.

Леветирацетам проникает в грудное молоко женщины. Поэтому кормление грудью не рекомендовано. Однако если леветирацетам необходимо применять в период кормления грудью, следует учесть пользу и риски лечения и важность кормления грудью. Воздействие на репродуктивную функцию.

Не выявлено влияния на репродуктивную функцию в исследованиях животных. Потенциальный риск для человека неизвестен, потому что нет доступных клинических данных.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами.

Леветирацетам оказывает незначительное или умеренное влияние на способность управлять автотранспортом и работать с другими механизмами. Из-за возможной индивидуальной чувствительности некоторые пациенты могут отмечать сонливость или другие симптомы, связанные с влиянием на ЦНС, особенно в начале лечения или в процессе увеличения дозы. Поэтому таким пациентам следует соблюдать осторожность, занимаясь деятельностью, требующей повышенной концентрации внимания, например при управлении автомобилем или работе с другими механизмами. Пациентам рекомендуется воздерживаться от управления автотранспортными средствами или работы с другими механизмами, пока не будет установлено, что их способность заниматься такой деятельностью не нарушена.

Способ применения и дозы

Таблетки следует принимать внутрь, запивая достаточным количеством жидкости вместе с пищей или без нее. При пероральном применении леветирацетам может иметь горький привкус. Суточную дозу распределить на 2 одинаковые дозы.

Парциальные приступы.

Рекомендуемая доза для монотерапии (пациенты в возрасте от 16 лет) и дополнительной терапии одинакова и указана ниже.

Все показания.

Взрослые (≥ 18 лет) и подростки (возраст от 12 до 17 лет) с массой тела от 50 кг. Начальная терапевтическая доза составляет 500 мг 2 раза в день. Это начальная доза, назначаемая в первый день лечения. Однако низшая начальная доза 250 мг 2 раза в сутки может быть применена врачом на основе оценки уменьшения частоты судорог по сравнению с потенциальными побочными эффектами. Эта доза может быть увеличена до 500 мг 2 раза в день через 2 недели.

В зависимости от клинической картины и переносимости препарата суточную дозу можно увеличить до 1500 мг 2 раза в сутки. Изменять дозу на 250 или 500 мг 2 раза в сутки можно каждые 2-4 недели.

Дети от 6 лет и подростки (в возрасте от 12 до 17 лет) с массой тела менее 50 кг. Врач должен назначать наиболее подходящую лекарственную форму, дозировку и форму выпуска в зависимости от массы тела, возраста и дозы. Информацию о коррекции дозировки в зависимости от массы тела см. в разделе "Дети".

Монотерапия.

Безопасность и эффективность применения как монотерапии детям и подросткам до 16 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Взрослые и подростки от 16 лет.

Монотерапию взрослых и детей от 16 лет следует начинать с рекомендованной дозы 500 мг/сут (250 мг 2 раза в сутки) с последующим повышением начальной терапевтической дозы до 1000 мг/сут (до 500 мг 2 раза в сутки) через 2 недели. Возможно повышение дозы на 500 мг/сут (на 250 мг 2 раза в сутки) каждые 2 недели в зависимости от клинического эффекта. Максимальная суточная дозировка составляет 3000 мг/сут (1500 мг 2 раза в сутки).

Дети и подростки младше 16 лет.

Безопасность и эффективность применения лекарственного средства Крампалика детям и подросткам в возрасте до 16 лет в качестве монотерапии не установлены. Данные отсутствуют.

Дополнительная терапия.

Дополнительная терапия для взрослых (≥ 18 лет) и подростков (возраст от 12 до 17 лет) с массой тела от 50 кг.

Начальная терапевтическая доза составляет 1000 мг/сут (500 мг 2 раза в сутки). Это начальная доза, назначаемая в первый день лечения. В зависимости от клинической картины и переносимости лекарственного средства суточную дозу можно увеличить до максимальной 3000 мг/сут (1500 мг 2 раза в сутки). Изменять дозу на 1000 мг/сут (500 мг 2 раза в сутки) можно каждые 2-4 недели.

Дополнительная терапия для детей от 6 лет и подростков (в возрасте от 12 до 17 лет) с массой тела менее 50 кг.

Младенцам и детям до 6 лет желательно применять лекарственное средство в форме орального раствора.

Детям в возрасте от 6 лет оральный раствор леветирацетама следует применять для дозирования лекарственного средства до 250 мг, для доз, не кратных 250 мг, когда рекомендуемую дозировку невозможно получить приемом нескольких таблеток, а также для пациентов, которые не могут проглотить таблетки.

Следует применять минимальную эффективную дозу. Начальная доза для ребенка или подростка с массой тела 25 кг должна составлять 250 мг 2 раза в сутки, максимальная доза – 750 мг 2 раза в сутки.

Детям с массой тела более 50 кг дозировку следует назначать по схеме, приведенной для взрослых. См. раздел выше раздел «Взрослые (≥ 18 лет) и подростки (12–17 лет) с массой тела от 50 кг» для всех показаний.

Вспомогательная терапия для детей в возрасте от 1 до 6 месяцев.

Младенцам применять лекарственное средство в форме орального раствора.
Прекращение лечения.

В случае необходимости прекращения приема лекарственного средства отмену рекомендуется проводить постепенно (например, для взрослых и подростков с массой тела от 50 кг - уменьшать дозу 500 мг 2 раза в сутки каждые 2-4 недели; для детей и подростков с массой тела до 50 кг - снижать разовую дозу не более чем на 10 мг/кг 2 раза в сутки каждые 2 недели).

Особые группы пациентов.

Пациенты пожилого возраста (65 лет).

Коррекция дозы рекомендуется пожилым пациентам с нарушенной функцией почек (см. ниже «Почечная недостаточность»).

Почечная недостаточность.

Суточная дозировка должна быть индивидуально скорректирована в соответствии с состоянием функционирования почек.

Для корректировки дозы взрослым использовать следующую таблицу.

Для коррекции дозы по таблице необходимо определить уровень клиренса креатинина (КК) в мл/мин.

УК для взрослых и подростков с массой тела более 50 кг можно рассчитать с учетом концентрации сывороточного креатинина (мг/дл) по формуле:

$$[140 - \text{возраст (годы)}] \times \text{масса тела (кг)}$$

УК (мл/мин) = ----- × 0,85 (для женщин).

72 × креатинин сыворотки крови (мг/дл)

Затем УК корректировать в соответствии с площадью поверхности тела (ППТ), как показано далее:

УК (мл/мин)

УК (мл/мин/1,73м²) = ----- × 1,73.

ППТ пациента (м²)

Режим дозировки для взрослых и подростков с почечной недостаточностью с массой тела более 50 кг.

Таблица 1

Степень тяжести почечной недостаточности	Клиренс креатинина (мл/мин/1,73 м ²)	Режим дозировки
Нормальная функция почек	> 80	от 500 до 1500 мг 2 раза в день
Легкая степень	50–79	от 500 до 1000 мг 2 раза в сутки
Средняя степень	30–49	от 250 до 750 мг 2 раза в сутки
Тяжелая степень	< 30	от 250 до 500 мг 2 раза в сутки
Терминальная стадия (пациенты, находящиеся на диализе(1))	-	от 500 до 1000 мг 1 раз в сутки(2)

(1) В первый день лечения леветирацетамом рекомендуется прием погрузочной дозы 750 мг. (2) После диализа рекомендуется прием дополнительной дозы 250-500 мг.

Для детей с почечной недостаточностью дозу леветирацетама необходимо корректировать в соответствии с почечной функцией, поскольку клиренс леветирацетама связан с почечной функцией. Эта рекомендация основывается на исследовании с участием взрослых пациентов с нарушением функции почек.

Для подростков, детей и младенцев КК в мл/мин/1,73 м² можно рассчитать с учетом концентрации креатинина в сыворотке крови (мг/дл), применяя следующую формулу (формула Шварца):

$$\text{Рост (см)} \times k_s$$

$$\text{УК (мл/мин/1,73 м}^2\text{)} = \frac{\text{Рост (см)} \times k_s}{\text{креатинин сыворотки крови (мг/дл)}} .$$

креатинин сыворотки крови (мг/дл)

У детей до 13 лет и подростков-девочек $k_s = 0,55$; у подростков-ребят $k_s = 0,7$.

Рекомендации по коррекции дозы для детей и подростков с нарушением функции

почек с массой тела менее 50 кг

Таблица 2

Степень тяжести почечной недостаточности	Клиренс креатинина (мл/мин/1,73 м ²)	Дети от 6 лет и подростки с массой тела менее 50 кг(1)
Нормальная функция почек	≥ 80	10-30 мг/кг (0,10-0,30 мл/кг) 2 раза в сутки
Легкая степень	50–79	10-20 мг/кг (0,10-0,20 мл/кг) 2 раза в сутки
Средняя степень	30–49	5-15 мг/кг (0,05-0,15 мл/кг) 2 раза в сутки
Тяжелая степень	< 30	5-10 мг/кг (0,05-0,10 мл/кг) 2 раза в сутки

Терминальная стадия (пациенты, находящиеся на диализе)	-	10-20 мг/кг (0,10-0,20 мл/кг) 1 раз в сутки (2)(3)
--	---	---

(1)Для дозировки до 250 мг, для доз, не кратных 250 мг, когда рекомендованную дозировку невозможно получить приемом нескольких таблеток, а также для пациентов, которые не могут проглотить таблетки, следует применять оральный раствор леветирацетама.

(2) В первый день лечения рекомендуется применить дозу нагрузки леветирацетама 15 мг/кг (0,15 мл/кг).

(3)После диализа рекомендуется использовать дополнительную дозу 5-10 мг/кг (0,05-0,10 мл/кг).

Печеночная недостаточность.

Для пациентов со слабым и умеренным нарушением функции печени коррекция дозы не требуется. У пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени клиренс креатинина может в полной мере отражать степень почечной недостаточности. Поэтому для пациентов с клиренсом креатинина <60 мл/мин/1,73 м² суточную поддерживающую дозу рекомендуется уменьшить на 50%. Дети.

Врач должен назначать наиболее подходящую лекарственную форму, дозировку и форму выпуска в зависимости от возраста, массы тела и рассчитанной дозы.

Лекарственное средство в форме таблеток не рекомендовано для применения детям до 6 лет. Этой группе пациентов желательно использовать леветирацетам в форме орального раствора. Кроме того, имеющиеся дозировка таблеток не подходит для начального лечения детей с массой тела до 25 кг, для пациентов, которые не могут проглотить таблетки, или для применения доз до 250 мг. Во всех вышеприведенных случаях лечение следует начинать лекарственным средством леветирацетам в виде орального раствора.

Дети.

Лекарственное средство в форме таблеток не рекомендовано для применения детям до 6 лет.

Передозировка

Симптомы.

При передозировке лекарственным средством Крампалика наблюдались сонливость, возбуждение, агрессия, угнетение дыхания, угнетение сознания, кома.

Лечение.

При острой передозировке необходимо промыть желудок или вызвать рвоту. Специфического антидота леветирацетама нет. При необходимости проводить симптоматическое лечение, в том числе с использованием гемодиализа (выводится до 60% леветирацетама и 74% основного метаболита).

Побочные эффекты

Чаще сообщали о таких побочных реакциях как назофарингит, сонливость, головные боли, повышенная утомляемость и головокружение. Наводимый профиль побочных явлений основывается на обобщенном анализе данных плацебо-контролируемых клинических испытаний по всем показаниям, в которых в общей сложности приняло участие 3416 пациентов, получавших леветирацетам. Эти данные дополняются применением леветирацетама в расширенных открытых исследованиях, а также постмаркетинговым опытом. Профиль безопасности леветирацетама, как правило, схож в разных возрастных группах (взрослые и дети) при применении по разным установленным показаниям.

Побочные реакции, о которых сообщали в клинических исследованиях (применительно к взрослым, подросткам, детям и младенцам в возрасте от 1 месяца) и в течение постмаркетингового периода, указаны в таблице 3 по классам систем органов и по частоте возникновения. Побочные реакции представлены в порядке уменьшения проявлений, а их частота определяется следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$) и очень редко ($< 1/10000$).

Таблица 3

Классы систем органов по MedDRA	Группы по частоте			
	Очень часто	Часто	Нечасто	Редко
Инфекции и инвазии	Назофарингит			Инфе

Со стороны крови и лимфатической системы			Тромбоцитопения, лейкопения	Панцитопения, нейтропения, агранулоцитоз
Со стороны иммунной системы				Реакция на лекарственные средства, эозинофильная система, проявления (DRESS-синдром), гиперчувствительность (включая ангионевротический отек)
Со стороны обмена веществ, метаболизма		Анорексия	Снижение массы тела, увеличение массы тела	Гипотиреоз
Со стороны психики		Депрессия, враждебность/агрессия, тревожность, бессонница, нервозность/раздражительность	Попытки самоубийства, суицидальные мысли, психотические расстройства, аномальное поведение, галлюцинации, гнев, спутанность сознания, панические атаки, аффективная лабильность/изменения настроения, возбуждение	Суицидальные мысли

Со стороны нервной системы	Сонливость, головная боль	Судороги, нарушение равновесия, головокружение, летаргия, тремор	Амнезия, нарушение памяти, нарушение координации/атаксия, парестезия, расстройства внимания	Хорея, дискинезия, гиперкинезы, нарушение энцефалической активности, злокачественный нейростенд
Со стороны органов зрения			Диплопия, размытость зрения	
Со стороны органов слуха и вестибулярного аппарата		Вертиго		
Со стороны респираторной системы, органов грудной клетки и средостения.		Кашель		
Со стороны сердца				Удлинение QT на ЭКГ
Со стороны желудочно-кишечного тракта		Боль в животе, диарея, диспепсия, рвота тошнота		Панкреатит
Со стороны печени и желчевыводящих путей			Отклонение от нормы результатов печеночных проб	Отклонение результатов печеночных проб

Со стороны почек и мочевыделительной системы				Острые почечные
Со стороны кожи и подкожной клетчатки		Сыпь	Алопеция, экзема, зуд	Токсическая эпидермальная некротизация, Синдром Стивенса-Джонсона, мультиформная эритема
Со стороны опорно-двигательной системы и соединительной ткани			Мышечная слабость, миалгия	Рабдомиолиз, повышение креатинина, кровотечения
Общие расстройства и реакции в месте введения		Астения/повышенная утомляемость		
Травмы, отравления и усложнение процедур			Травмы	

* Распространенность значительно выше у японцев по сравнению с пациентами не японского происхождения.

** Во время постмаркетингового наблюдения очень редкие случаи развития обсессивно-компульсивных расстройств (ОКР) наблюдались у пациентов с ОКР или психическими нарушениями в анамнезе.

Описание отдельных побочных реакций.

Риск анорексии возрастает при одновременном применении леветирацетама с топираматом. При проявлениях алопеции в некоторых случаях отмечалось восстановление волосяного покрова после прекращения леветирацетама.

При проявлениях панцитопении в некоторых случаях наблюдалось подавление костного мозга. Случаи энцефалопатии обычно наблюдались в начале лечения (от нескольких дней до нескольких месяцев) и были обратимы после прекращения лечения.

Дети.

Среди пациентов в возрасте от 1 месяца до 4 лет в общей сложности 190 пациентов получали лечение леветирацетамом в ходе плацебо-контролируемых и открытых дополнительных исследований. 60 из этих пациентов получали лечение леветирацетамом в ходе плацебо-контролируемых исследований. Среди пациентов в возрасте 4-16 лет в общей сложности 645 пациентов получали лечение леветирацетамом в ходе плацебо-контролируемых и открытых дополнительных исследований. 233 из этих пациентов получали лечение леветирацетамом в ходе плацебо-контролируемых исследований. В обоих указанных возрастных группах эти данные дополнены данными применения леветирацетама в послерегистрационный период.

Кроме того, в ходе послерегистрационного исследования безопасности лечение препаратом получал 101 младенец в возрасте до 12 месяцев. Новых данных по безопасности применения леветирацетама младенцам с эпилепсией до 12 месяцев получено не было. Профиль побочных реакций леветирацетама в целом похож на различные возрастные группы и при всех утвержденных показаниях эпилепсии. Результаты безопасности применения препарата детям, полученные в ходе плацебо-контролируемых клинических исследований, соответствовали профилю безопасности леветирацетама у взрослых, кроме побочных реакций со стороны поведения и психики, которые у детей были чаще, чем у взрослых. У детей и подростков от 4 до 16 лет рвота (очень часто, 11,2%), возбуждение (часто, 3,4%), изменение настроения (часто, 2,1%), аффективная лабильность (часто, 1,7%) %, агрессия (часто, 8,2 %), аномальное поведение (часто, 5,6 %) и

летаргия (часто, 3,9 %) наблюдались с большей частотой, чем в других возрастных группах или в общем профиле безопасности. У младенцев и детей от 1 месяца до 4 лет раздражительность (очень часто, 11,7%) и нарушения координации (часто, 3,3%) наблюдались с большей частотой, чем в других возрастных группах или в общем профиле безопасности. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании по безопасности для детей, которое проводили с целью доказать не низшую эффективность препарата, оценивали влияние леветирацетама на когнитивные и нейропсихологические показатели у детей от 4 до 16 лет с парциальными приступами. Лекарственное средство с действующим веществом леветирацитам не отличалось (не было менее эффективным) от плацебо относительно изменения от начального уровня внимания и памяти по шкале Leiter-R, суммарного показателя проверки памяти в популяции в соответствии с протоколом. Результаты, связанные с поведенческими и эмоциональными функциями, указывали на усиление у пациентов, которых лечили леветирацетамом, агрессивного поведения, определяемого стандартизированно и систематически, с использованием валидизированных средств (CBCL - Achenbach Child Behavior Checklist - Контрольный список детского поведения). Однако у пациентов, получавших леветирацетам в ходе длительного открытого исследования дальнейшего наблюдения, в среднем не наблюдалось ухудшения поведенческих и эмоциональных функций, в частности показатели агрессивного поведения не были хуже начального уровня.

Сообщения о подозреваемых побочных реакциях.

Сообщения о подозреваемых побочных реакциях после регистрации лекарственного средства являются важной процедурой. Это позволяет продолжать мониторинг соотношения «польза/риск» для соответствующего лекарственного средства. Медицинским работникам необходимо сообщать о любых подозреваемых побочных реакциях через национальную систему сообщений.

Срок годности

3 года.

Условия хранения

Для лекарственного средства не требуется особых температурных условий хранения. Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка

По 10 таблеток в блистере; по 3 блистера в картонной пачке.

Категория отпуска

По рецепту.

Производитель

ФОРМАТЕН СО.

Местонахождение производителя и адрес места его деятельности.

Дервенакион 6, Паллин Аттика, 15351, Греция.