Леветинол



Международное непатентованное название (Действующее вещество):

- Леветирацетам

Полезные ссылки:

Цена в Яндексе Горздрав Столички Апрель
Госреестр[МНН] Википедия[МНН] Реестр ЕАЭС
РЛС VIDAL Mail.Ru Drugs.com[англ]

Форма выпуска:

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой голубого цвета, овальные, двояковыпуклые, маркированные с одной стороны гравировкой "L", с другой - "250"; на изломе - ядро белого или белого с желтоватым оттенком цвета.

	1 таб.
леветирацетам	250 мг

Вспомогательные вещества: кросповидон - 8.25 мг, повидон - 7 мг, кремния диоксид коллоидный безводный - 3.5 мг, магния стеарат - 1.25 мг, пленочное покрытие Опадрай II Blue 85F20440 (спирт поливиниловый частично гидролизованный - 40%, титана диоксид (E171) - 22.29%, макрогол 4000 - 20.2%, тальк - 14.8%, краситель индигокармин (E132) - 2.71%) - 8.1 мг.

10 шт. - блистеры (3) - пачки картонные.
10 шт. - блистеры (6) - пачки картонные.
30 шт. - банки полимерные (1) - пачки картонные.
60 шт. - банки полимерные (1) - пачки картонные.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета, овальные, двояковыпуклые, маркированные с одной стороны гравировкой "L", с другой - "500"; на изломе - ядро белого или белого с желтоватым оттенком цвета.

	1 таб.
леветирацетам	500 мг

Вспомогательные вещества: кросповидон - 16.5 мг, повидон - 14 мг, кремния диоксид коллоидный безводный - 7 мг, магния стеарат - 2.5 мг, пленочное покрытие Опадрай II Yellow 85F32371 (спирт поливиниловый частично гидролизованный - 40%, титана диоксид (E171) - 23.92%, макрогол 4000 - 20.2%, тальк - 14.8%, краситель индигокармин (E132) - 0.11%, краситель железа оксид желтый (E172) - 0.97%) - 16.2 мг.

10 шт. - блистеры (3) - пачки картонные.
10 шт. - блистеры (6) - пачки картонные.
30 шт. - банки полимерные (1) - пачки картонные.

60 шт. - банки полимерные (1) - пачки картонные.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой светло-оранжевого цвета, овальные, двояковыпуклые, маркированные с одной стороны гравировкой "L", с другой - "750"; на изломе - ядро белого или белого с желтоватым оттенком цвета.

	1 таб.
леветирацетам	750 мг

Вспомогательные вещества: кросповидон - 24.75 мг, повидон - 21 мг, кремния диоксид коллоидный безводный - 10.5 мг, магния стеарат - 3.75 мг, пленочное покрытие Опадрай II Orange 85F23648 (спирт поливиниловый частично гидролизованный - 40%, титана диоксид (E171) - 24.22%, макрогол 4000 - 20.2%, тальк - 14.8%, краситель индигокармин (E132) - 0.01%, краситель солнечный закат желтый (E110) - 0.64%, краситель железа оксид красный (E172) - 0.13%) - 24.3 мг.

10 шт. - блистеры (3) - пачки картонные.
10 шт. - блистеры (6) - пачки картонные.
30 шт. - банки полимерные (1) - пачки картонные.
60 шт. - банки полимерные (1) - пачки картонные.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, овальные, двояковыпуклые, маркированные с одной стороны гравировкой "L", с другой - "1000"; на изломе - ядро белого или белого с желтоватым оттенком цвета.

	1 таб.
леветирацетам	1000 мг

Вспомогательные вещества: кросповидон - 33 мг, повидон - 28 мг, кремния диоксид коллоидный безводный - 14 мг, магния стеарат - 5 мг, пленочное покрытие Опадрай II White 85F18422 (спирт поливиниловый частично гидролизованный - 40%, титана диоксид (E171) - 25%, макрогол 4000 - 20.2%, тальк - 14.8%) - 32 мг.

10 шт. - блистеры (3) - пачки картонные.
10 шт. - блистеры (6) - пачки картонные.
30 шт. - банки полимерные (1) - пачки картонные.
60 шт. - банки полимерные (1) - пачки картонные.

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

Противосудорожный препарат. Леветирацетам, действующее вещество препарата Леветинол, является производным пирролидона (S-энантиомер α-этил-2-оксо-1-пирролидинацетамид) и по химической структуре отличается от других противосудорожных средств.

Механизм действия леветирацетама до конца не выяснен, но он отличается от механизма действия других противосудорожных средств. В экспериментах in vitro и in vivo показано, что леветирацетам не влияет на основные свойства клетки и нормальную нервную передачу.

В исследованиях in vitro показано, что, частично снижая кальциевые токи N-типа и уменьшая высвобождение ионов кальция из внутриклеточных депо нейронов, леветирацетам изменяет концентрацию ионов кальция внутри нейронов. В дополнение к этому он частично устраняет уменьшение токов GABA- и глициновых каналов, вызванных цинком и β-карболинами. Более того, в исследованиях in vitro показано, что леветирацетам связывается с особыми участками головного мозга крыс. Этим участком является белок 2A синаптических пузырьков, который, как предполагается, вовлечен в процесс слияния пузырьков и экзоцитоз нейротрансмиттеров. Леветирацетам и его аналоги, связывающиеся с белком 2A синаптических пузырьков, проявляют противосудорожную активность на аудиогенной модели эпилепсии у мышей, причем, чем сильнее связь, тем выше активность. Эти данные подразумевают, что связывание леветирацетама с белком 2A синаптических пузырьков реализует его противосудорожное действие.

Леветирацетам оказывает противосудорожное действие на многих моделях парциальных и первично генерализованных судорогах у животных без сопутствующего просудорожного эффекта. Основной метаболит леветирацетама неактивен.

Леветирацетам проявляет противосудорожную активность при парциальной и генерализованной эпилепсии у человека (эпилептиформный всплеск/фотопароксизмальный ответ), что подтверждает его широкий спектр фармакологического действия.

Фармакокинетика

Леветирацетам является хорошо растворимым и проницаемым соединением. Фармакокинетический профиль носит линейный характер с низкой внутри- и межиндивидуальной вариацией. После длительного применения изменения клиренса не происходит. Свидетельства о наличии половых, расовых или суточных отличий отсутствуют. Фармакокинетические свойства леветирацетама у пациентов с эпилепсией и здоровых добровольцев сопоставимы.

Вследствие полной и линейной абсорбции плазменная концентрация поддается прогнозированию по величине дозы леветирацетама, выраженной в мг/кг массы тела. Поэтому контролировать плазменную концентрацию леветирацетама не требуется.

У взрослых и детей показана высокая корреляция между концентрацией леветирацетама в плазме и слюне (отношение слюна/плазма колеблются в пределах 1-1.7 для таблеток для приема внутрь и для раствора для приема внутрь через 4 ч после приема последнего).

Взрослые и подростки

Всасывание

После приема внутрь леветирацетам быстро всасывается. Абсолютная биодоступность после приема внутрь близка к 100%. C_{max} достигается через 1.3 ч. Равновесное состояние достигается через 2 дня при приеме препарата 2 раза/сут.

C_{max} обычно составляет 31 и 43 мкг/мл после соответственно однократного приема 1000 мг и приема 1000 мг препарата 2 раза/сут.

Величина абсорбции не зависит от дозы и от приема пищи.

Распределение

Данные о распределении у человека отсутствуют.

Леветирацетам и его основной метаболит слабо связываются с белками плазмы (<10%).

V_d леветирацетама составляет около 0.5-0.7 л/кг, что приблизительно соответствует объему воды в организме.

Метаболизм

Леветирацетам слабо метаболизируется в организме человека. Основным метаболическим путем (24% дозы) является ферментативный гидролиз ацетамидной группы. Изоферменты цитохрома P450 печени не участвуют в образовании основного метаболита (ucb L057). Гидролиз ацетамидной группы происходит во многих тканях, включая клетки крови. Метаболит ucb L057 фармакологически неактивен.

Также обнаружены 2 второстепенных метаболита. Первый образуется за счет гидроксилирования пирролидонового кольца (1.6% дозы), второй - путем раскрытия пирролидонового кольца (0.9% дозы).

Прочие неидентифицированные метаболиты составляют лишь 0.6% дозы. Оптическая изомеризация леветирацетама и его основного метаболита in vivo не выявлена.

Леветирацетам и его основной метаболит не ингибируют основные изоферменты цитохрома P450 печени человека (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 и 1A2), глюкуронилтрансферазу (UGT1A1 и UGT1A6) и эпоксидгидроксилазу in vitro. Леветирацетам также не влияет на глюкуронирование вальпроевой кислоты in vitro.

В культуре гепатоцитов человека леветирацетам оказывал слабое влияние или вовсе не влиял на активность изоферментов CYP1A2, SULT1E1 и UGT1A1. Леветирацетам слабо индуцировал активность изоферментов CYP2B6 и CYP3A4. Данные о лекарственном взаимодействии с пероральными контрацептивами, дигоксином и варфарином in vivo показывают, что значимой индукции ферментов in vivo не ожидается. Поэтому взаимодействие леветирацетама с другими веществами маловероятно.

Выведение

$T_{1/2}$ у взрослых составляет 7±1 и не зависит от дозы, пути введения или длительности применения. Средний общий клиренс составляет 0.96 мл/мин/кг.

Основным путем элиминации является выведение с мочой (около 95% дозы, из них 93% выводится в течение 48 ч). Выведение с калом составляет лишь 0.3% дозы.

Общая величина экскреции леветирацетама и его основного метаболита составляет соответственно 66% и 24% от принятой дозы в течение первых 48 ч. Почечный клиренс леветирацетама и ucb L057 составляет 0.6 и 4.2 мл/мин/кг соответственно, что свидетельствует об экскреции леветирацетама посредством клубочковой фильтрации с последующей канальцевой реабсорбцией, а основного метаболита путем наряду с клубочковой фильтрацией - активной канальцевой секреции.

Элиминация леветирацетама коррелирует с КК.

Пациенты пожилого возраста

$T_{1/2}$ у пожилых увеличивает на 40% (до 10-11 ч), что обусловлено снижением функции почек у данной группы населения.

Почечная недостаточность

Кажущийся клиренс леветирацетама и его основного метаболита зависит от КК. В связи с этим у пациентов со средней степени и тяжелой почечной недостаточностью рекомендуется корректировать поддерживающую дозу препарата в зависимости от КК.

У взрослых пациентов с терминальной почечной недостаточностью $T_{1/2}$ составляет 25 ч в промежутках между сеансами гемодиализа и 3.1 ч в течение самой процедуры.

В течение обычного четырехчасового сеанса гемодиализа удаляется около 51% леветирацетама.

Нарушение функции печени

У пациентов с легкой и средней степени печеночной недостаточностью клиренс леветирацетама меняется незначительно. У большинства пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью клиренс леветирацетама снижается более чем на 50%, что обусловлено сопутствующей почечной недостаточностью.

Дети в возрасте 4-12 лет

После однократного приема препарата в дозе 20 мг/кг $T_{1/2}$ у детей 6-12 лет составляет 6 ч. Скорректированный по массе тела кажущийся клиренс на 30% превышает таковой у взрослых с эпилепсией. После длительного приема препарата в дозе 20-60 мг/кг/сут абсорбция леветирацетама у детей 4-12 лет быстрая. C_{max} достигается в течение 0.5-1 ч. C_{max} и AUC носят линейный характер и пропорциональны дозе. Терминальный $T_{1/2}$ составляет 5 ч. Кажущийся клиренс - 1.1 мл/мин/кг.

Показания к применению:

В качестве монотерапии для лечения парциальных судорог с вторичной генерализацией или без нее у пациентов с 16 лет с впервые установленным диагнозом эпилепсия.

В качестве вспомогательной терапии леветирацетам показан для лечения:

— парциальных судорог с вторичной генерализацией или без нее у пациентов с эпилепсией с 6 лет;

— миоклонических судорог у пациентов с ювенильной миоклонической эпилепсией с 12 лет;

— первично генерализованных тонико-клонических судорог у пациентов с идиопатической генерализованной эпилепсией с 12 лет.

Относится к болезням:

- Судороги
- Эпилепсия

Противопоказания:

— детский возраст до 6 лет;

— повышенная чувствительность к компонентам препарата;

— повышенная чувствительность к производным пирролидона.

Способ применения и дозы:

*Монотерапия у **взрослых и подростков с 16 лет***

Рекомендуемая начальная доза составляет 250 мг 2 раза/сут, которую необходимо повысить через 2 недели до начальной терапевтической 500 мг 2 раза/сут. Дозу допускается повышать с шагом 250 мг 2 раза/сут каждые 2 недели в зависимости от клинического ответа. Максимальная доза - 1500 мг 2 раза/сут.

*Вспомогательная терапия у **взрослых (≥18 лет)** и **подростков (12-17 лет)** с массой тела 50 кг и более*

Начальная терапевтическая доза составляет 500 мг 2 раза/сут. Такую дозу допускается применять с первого дня лечения.

В зависимости от клинического ответа и переносимости суточную дозу допускается повышать до 1500 мг 2 раза/сут. Дозу допускается повышать или снижать на 500 мг 2 раза/сут каждые 2-4 недели.

Пациенты пожилого возраста (65 лет и старше)

У пациентов пожилого возраста с нарушением функции почек рекомендуется корректировать дозу препарата.

Почечная недостаточность

В зависимости от степени нарушения функции почек суточную дозу подбирают индивидуально. Чтобы воспользоваться таблицей коррекции дозы необходимо рассчитать КК пациента в мл/мин. КК в мл/мин можно определить, используя величину сывороточной концентрации креатинина (мг/дл) по следующей формуле (для взрослых и подростков с массой тела 50 кг и более):

КК (мл/мин) = [140 — возраст (годы)] × масса тела (кг)/72×концентрация креатинина в плазме (мг/дл)×(0.85 для женщин)

Затем вводится поправка на площадь поверхности тела (ППТ) следующим образом:

КК (мл/мин/1.73 м^2) = КК (мл/мин)/ППТ пациента (м^2)×1.73

Коррекция дозы у взрослых и подростков с нарушением функции почек, масса тела которых >50 кг

Группа	**КК (мл/мин/1.73 м^2)**	**Доза и частота приема**
Норма	>80	500-1500 мг 2 раза/сут
Легкая	50-79	500-1000 мг 2 раза/сут
Средней степени	30-49	250-750 мг 2 раза/сут
Тяжелая	<30	250-500 мг 2 раза/сут
Терминальная стадия почечной недостаточности - пациенты, находящиеся на гемодиализе[1]	-	500-1000 мг 1 раз/сут[2]

([1] В первый день рекомендуется прием нагрузочной дозы 750 мг.

[2] По завершении гемодиализа рекомендуется прием дополнительной дозы 250 или 500 мг.

В связи с тем, что клиренс леветирацетама зависит от функции почек, детям с почечной недостаточностью его дозу подбирают в зависимости от КК. Настоящие рекомендации основаны на исследованиях у взрослых пациентов. КК в мл/мин/1.73 м^2 у детей и подростков можно оценить по плазменной концентрации креатинина (в мг/дл) по следующей формуле (формула Шварца):

КК (мл/мин/1.73 м^2) = рост (см)×ks/концентрация креатинина в плазме (мг/дл)

где ks = 0.45 для детей в возрасте до 1 года; 0.55 - для детей в возрасте 1-13 лет и подростков женского пола; 0.7 - подростков мужского пола.

Коррекция дозы у детей и подростков с нарушением функции почек, масса тела которых <50 кг

Группа	**КК (мл/мин/1.73 м^2)**	**Доза и частота приема**
		с 6 лет
Норма	>80	10-30 мг/кг 2 раза/сут
Легкая	50-79	10-20 мг/кг 2 раза/сут
Средней степени	30-49	5-15 мг/кг 2 раза/сут
Тяжелая	<30	5-10 мг/кг 2 раза/сут
Терминальная стадия почечной недостаточности - пациенты, находящиеся на гемодиализе[1]		10-20 мг/кг 1 раз/сут[2][3]

[1] Раствор для приема внутрь применяется для доз <250 мг и у пациентов, не способных проглатывать таблетки.
[2] В первый день рекомендуется прием нагрузочной дозы 15 мг/кг (0.15 мл/кг).
[3] По завершении гемодиализа рекомендуется прием дополнительной дозы 5-10 мг/кг (0.05-0.1 мл/кг).

Нарушение функции печени

У пациентов с легкой и средней степени печеночной недостаточностью коррекции дозы не требуется. У пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью величина КК может вводить в заблуждение о степени почечной недостаточности. Поэтому при КК < 60 мл/мин/1,73 м^2 следует снизить поддерживающую дозу препарата на 50%.

Дети

Препарат назначают в наиболее удобной лекарственной форме и дозировке в зависимости от возраста, массы тела и необходимой дозы.

Таблетки не предназначены для применения у детей в возрасте младше 6 лет. Таким пациентам препарат рекомендуется назначать в лекарственной форме раствор для приема внутрь. К тому же имеющиеся дозировки таблеток не предназначены для начального подбора дозы у детей с массой тела менее 25 кг, пациентам, не способным проглатывать таблетки, а также при необходимости приема дозы < 250 мг. Во всех указанных случаях рекомендуется применять раствор для приема внутрь.

Монотерапия

Эффективность и безопасность леветирацетама у детей и подростков младше 16 лет в качестве монотерапии не установлена. Данные отсутствуют.

Вспомогательная терапия у ***детей 6-17 лет и с массой тела менее 50 кг***

Начальная доза составляет 10 мг/кг 2 раза/сут. В зависимости от клинического ответа и переносимости дозу допускается повышать до 30 мг/кг 2 раза/сут. Дозу допускается повышать или снижать с шагом 10 мг/кг 2 раза/сут каждые 2 недели. Необходимо применять наименьшую эффективную дозу. Режим дозирования у детей с массой тела 50 кг и более не отличается от взрослых.

Рекомендуемые дозы у ***детей с 6 лет***

Масса тела	Начальная доза: 10 мг/кг 2 раза/сут	Максимальная доза: 30 мг/кг 2 раза/сут
25 кг [(1)]	250 мг 2 раза/сут	750 мг 2 раза/сут
от 50 кг[(2)]	500 мг 2 раза/сут	1500 мг 2 раза/сут

[(1)] Детям с массой тела 25 кг и менее рекомендуется назначать препарат в лекарственной форме раствор для приема внутрь, 100 мг/мл
[(2)] Режим дозирования у детей с массой тела 50 кг и более не отличается от взрослых.

Препарат принимают внутрь, запивая достаточным количеством воды, независимо от приема пищи. Суточная доза делится на 2 равных приема.

Побочное действие:

Профиль побочных реакций, представленный ниже, составлен по результатам анализа плацебо-контролируемых клинических исследований леветирацетама по всем показаниям (общее количество пациентов - 3416). Эти данные дополнены сведениями о применении леветирацетама в рамках открытых продленных клинических исследований, а также пострегистрационными данными. Наиболее часто сообщаемыми нежелательными реакциями являлись назофарингит, сонливость, головная боль, слабость и головокружение. Профиль безопасности леветирацетама в целом не отличается в зависимости от возраста (у взрослых и детей), а также не зависит от одобренных показаний к применению (различных вариантов эпилепсии).

Побочные реакции, выявленные в клинических исследованиях и в рамках пострегистрационного мониторинга (у взрослых, подростков и детей старше 1 месяца), представлены в таблице по системно-органным классам и частоте. Градация частоты: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100 и <1/10), нечасто (≥1/1000 и <1/100), редко (≥1/10 000 и <1/1000) и очень редко (<1/10 000).

Очень часто	Часто	Нечасто	Редко
Инфекции и инвазии			
назофарингит			инфекции
Со стороны системы кроветворения			
		тромбоцитопения, лейкопения[1]	панцитопения[1,2], нейтропения[1]
Со стороны обмена веществ			
	анорексия	снижение[1] или повышение массы тела	
Со стороны психики			
	депрессия, враждебность	суицидальные попытки[1],	состоявшийся суицид[1],

	или агрессия[1], нарушение сна, нервозность, раздражительность	суицидальные мысли[1], психотические расстройства[1], нарушение поведения[1], галлюцинации, злоба, спутанность сознания, эмоциональная лабильность, изменения настроения, ажитация	расстройство личности, нарушение мышления
Со стороны нервной системы			
сонливость, головная боль	судороги, нарушение равновесия, головокружение, летаргия, тремор	амнезия, нарушение памяти, нарушение координации движений или атаксия, парестезия[1], расстройство внимания	хореоатетоз[1], дискинезия[1], гиперкинезия
Со стороны органа зрения			
		диплопия, нарушение зрения	
Со стороны органа слуха и равновесия			
	вертиго		
Со стороны дыхательной системы			
	кашель		
Со стороны пищеварительной системы			
	боли в животе, диарея, диспепсия, рвота, тошнота		панкреатит[1]
Со стороны печени и желчевыводящих путей			
		нарушение функциональных проб печени[1]	печеночная недостаточность[1], гепатит[1]
Со стороны кожи и подкожных тканей			
	сыпь	алопеция[1], экзема, зуд	токсический эпидермальный некролиз[1], синдром Стивенса-Джонсона, многоформная эритема[1]
Со стороны костно-мышечной системы			
		мышечная слабость, миалгия	
Общие расстройства			
	астения или утомляемость	травма	
[1]Нежелательные реакции, выявленные в пострегистрационном периоде [2]В некоторых случаях установлено угнетение костномозгового кроветворения			

Описание отдельных побочных реакций

При одновременном применении топирамата и леветирацетама риск развития анорексии возрастает.

В некоторых случаях алопеция подвергалась обратному развитию после отмены леветирацетама.

Дети

В рамках плацебо-контролируемых и открытых продленных исследований проходило лечение 645 пациентов в возрасте 4-16 лет, 233 из которых получали леветирацетам в рамках плацебо-контролируемых исследований. Для обоих возрастных диапазонов дополнительно имеются данные по пострегистрационному опыту применения леветирацетама. Профиль безопасности леветирацетама в целом не отличается в зависимости от возраста (у взрослых и детей), а также не зависит от одобренных показаний к применению (различных вариантов эпилепсии). За исключением поведенческих и психиатрических нежелательных реакций, которые у детей возникали чаще, чем у взрослых, в плацебо-контролируемых исследованиях профиль безопасности леветирацетама у детей был сопоставим с таковым у взрослых. У детей в возрасте 4-16 лет рвота (очень часто, 11.2%), ажитация (часто, 3.4%), изменения настроения (часто, 2.1%), эмоциональная лабильность (часто, 1.7%), агрессия (часто, 8.2%), нарушение поведения (часто, 5.6%) и летаргия (часто, 3.9%) отмечались чаще, чем в других возрастных диапазонах.

Когнитивные и нейропсихологические эффекты леветирацетама у детей 4-16 лет с парциальными судорогами оценивались в двойных слепых, плацебо-контролируемых исследованиях профиля безопасности с использованием дизайна не меньшей безопасности. Было показано, что леветирацетам не отличается (не менее безопасен) от плацебо по изменениям от исходных значений по шкале "Внимание и Память Лейтер-Р" (Leiter-R Attention and Memory), шкале "Комплексное Наблюдение за Памятью" (Memory Screen Composite) у пациентов, подвергнутых анализу "по протоколу". Результаты исследования поведенческих и эмоциональных функций, подтверждающих, что на фоне применения леветирацетама возникает агрессивное поведение, получены с помощью стандартизированного метода с использованием валидированного инструмента — Опросника поведения детей Ахенбаха (Achenbach Child Behavior Checklist).

Однако у пациентов, принимавших леветирацетам долгосрочно в рамках открытых исследований, нарушений поведенческих и эмоциональных функций не возникало, в частности уровень агрессивного поведения не отличался от исходного.

Передозировка:

Симптомы: сонливость, ажитация, агрессия, угнетение сознания, угнетение дыхания и кома.

Лечение: после острой передозировки необходимо промыть желудок или вызвать рвоту. Антидот леветирацетама не найден. Лечение является симптоматическим, может включать применение гемодиализа. Диализирующая активность в отношении леветирацетама равна 60%, в отношении основного метаболита - 74%.

Применение при беременности и кормлении грудью:

Данные о применении леветирацетама при беременности недостаточны. В исследованиях на животных показано наличие репродуктивной токсичности. Потенциальный риск для человека не известен.

Применение препарата при беременности, а также у женщин детородного возраста, не использующих надежные методы контрацепции, только в тех случаях, когда ожидаемая польза терапии для матери превышает потенциальный риск для плода.

Как и в отношении других противосудорожных средств, физиологические изменения при беременности могут влиять на концентрацию леветирацетама. При беременности отмечается снижение плазменной концентрации леветирацетама. Такое снижение наиболее выражено в течение III триместра (до 60% от базовой концентрации, наблюдавшейся до беременности). За беременными, принимающими леветирацетам, следует установить надлежащее наблюдение. Отмена противосудорожной терапии может привести к обострению заболевания, что может негативным образом сказаться на состоянии матери и плода.

Леветирацетам выделяется с грудным молоком. Грудное вскармливание во время приема препарата не рекомендуется. Однако если терапию леветирацетамом следует продолжить во время грудного вскармливания, следует соотнести ожидаемую пользу и возможный риск лечения и важность грудного вскармливания.

В исследования на животных влияния на фертильность не обнаружено. Клинические данные отсутствуют, потенциальный риск для человека не известен.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

Противосудорожные средства

Согласно предрегистрационным клиническим исследованиям леветирацетам не влияет на сывороточные концентрации других противосудорожных средств: фенитоина, карбамазепина, вальпроевой кислоты, фенобарбитала, ламотриджина, габапентина и примидона, а эти противосудорожные средства не влияют на фармакокинетику леветирацетама.

Аналогично взрослым, у детей в дозах до 60 мг/кг/сут леветирацетам не взаимодействует с другими лекарственными средствами. Ретроспективная оценка фармакокинетического взаимодействия у детей и подростков с эпилепсией (4-17 лет) подтверждает, что леветирацетам в качестве вспомогательной терапии не влияет на C_{ss} одновременно применяемых карбамазепина и вальпроевой кислоты. Однако имеются данные, что клиренс леветирацетама у детей, принимающих противосудорожные средства - индукторы микросомальных ферментов печени, повышается на 20%. Коррекция дозы не требуется.

Пробенецид

Пробенецид (по 500 мг 4 раза/сут) является блокатором канальцевой секреции в почках, показано, что он ингибирует почечный клиренс основного метаболита, но не леветирацетама. Тем не менее, концентрация основного метаболита остается низкой. Ожидается, что другие лекарственные средства, экскретирующиеся посредством активной канальцевой секреции, могут снижать почечный клиренс основного метаболита. Влияние леветирацетама на пробенецид не изучалось; влияние леветирацетама на другие лекарственные препараты, экскретирующиеся путем активной канальцевой секреции, включая НПВС, сульфонамид и метотрексат, не известно.

Пероральные контрацептивы, дигоксин и варфарин

Леветирацетам в дозе 1000 мг/сут не оказывал влияние на фармакокинетику пероральных контрацептивов (этинилэстрадиол и левоноргестрел); гормональный статус (содержание ЛГ и прогестерона) не изменялся.

Леветирацетам в дозе 2000 мг/сут не оказывал влияние на фармакокинетику дигоксина и варфарина, протромбиновое время не изменялось. Одновременное применение дигоксина, пероральных контрацептивов и варфарина не оказывало влияние на фармакокинетику леветирацетама.

Антациды

Данные о влиянии антацидов на абсорбцию леветирацетама отсутствуют.

Пища и алкоголь

Пища не влияет на степень абсорбции леветирацетама, но несколько снижает ее скорость.

Данные о взаимодействии леветирацетама с этанолом отсутствуют.

Особые указания и меры предосторожности:

Отмена терапии

Отмену препарата рекомендуется проводить постепенно. Например, у взрослых и подростков с массой тела более 50 кг снижение дозы должно осуществляться с шагом 500 мг 2 раза/сут не чаще, чем каждые 2-4 недели; у детей с 6 лет с массой тела менее 50 кг снижение дозы должно осуществляться с шагом не более 10 мг/кг 2 раза в сутки не чаще, чем каждые 2 недели.

Почечная недостаточность

Применение леветирацетама у пациентов с почечной недостаточностью может потребовать коррекции дозы. У пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью рекомендуется оценивать функцию почек до начала подбора дозы.

Суицид

У пациентов, принимавших противосудорожные средства (включая леветирацетам), отмечались суицид, попытки суицида, суицидальные мысли и поведение. Мета-анализ рандомизированных плацебо-контролируемых исследований противосудорожных лекарственных средств показал небольшое повышение риска суицидальных мыслей и поведения. Механизм его реализации не известен.

В связи с вышеизложенным, необходимо осуществлять наблюдение за пациентами с симптомами депрессии или суицидальных мыслей и поведения и назначать им соответствующую терапию. Пациентов (и лиц, ухаживающих за ними) следует проинформировать о необходимости обращения за медицинской помощью при возникновении у них симптомов депрессии и (или) суицидальных мыслей и поведения.

Использование в педиатрии

Таблетки не предназначены для применения у детей в возрасте младше 6 лет.

По имеющимся данным леветирацетам не влияет на рост и половое созревание. Однако долгосрочное влияние на обучение, интеллект, рост, эндокринную функцию, половое созревание и фертильность детей не известно.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Исследования о влиянии на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами не проводились.

Вследствие индивидуальных различий восприимчивости у некоторых пациентов могут возникать сонливость и другие нарушения со стороны ЦНС, особенно в начале терапии и после повышения дозы. Поэтому рекомендуется соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и занятии другими видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций. При возникновении указанных симптомов пациентам следует отказаться от таких видов деятельности, пока они не убедятся, что указанные симптомы не оказывают на них значимого влияния.

При нарушениях функции почек

В зависимости от степени нарушения функции почек суточную дозу подбирают индивидуально.

При нарушениях функции печени

У пациентов с легкой и средней степени печеночной недостаточностью коррекции дозы не требуется.

Применение в пожилом возрасте

У пожилых пациентов с нарушенной функцией почек рекомендуется корректировать дозу как при почечной недостаточности.

Применение в детском возрасте

Препарат назначают в наиболее удобной лекарственной форме и дозировке в зависимости от возраста, массы тела и необходимой дозы.

Таблетки не предназначены для применения у детей в возрасте младше 6 лет. Таким пациентам препарат

рекомендуется назначать в лекарственной форме раствор для приема внутрь. К тому же имеющиеся дозировки таблеток не предназначены для начального подбора дозы у детей с массой тела менее 25 кг, пациентам, не способным проглатывать таблетки, а также при необходимости приема дозы < 250 мг. Во всех указанных случаях рекомендуется применять раствор для приема внутрь.

Условия хранения:

Препарат следует хранить в недоступном для детей, сухом, защищенном от света месте при температуре не выше 25°C.

Срок годности:

3 года.

Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

Источник: http://drugs.thead.ru/Levetinol