Леветинол (раствор)



Код АТХ:

- N03AX14

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:

Раствор для приема внутрь, 100 мг/мл.

По 100, 125, 150 или 300 мл препарата во флаконе темного стекла III гидролитического класса, укупоренном белой навинчивающейся крышкой из ПЭ с уплотнительным элементом из вспененного ПЭНП с кольцом контроля первого вскрытия из ПЭ и защитой от детей, или белой навинчивающейся крышкой из полипропилена с внутренней прокладкой из полипропилена с кольцом контроля первого вскрытия из ПЭНП и защитой от детей.

На флакон наклеивают этикетку самоклеящуюся.

По 1 фл. в комплекте с мерным шприцем, адаптером помещают в пачку из картона коробочного.

Состав:

Раствор для приема внутрь	1 мл
активное вещество:	
леветирацетам	100 мг

вспомогательные вещества: натрия цитрата дигидрат — 1,05 мг; лимонной кислоты моногидрат (в пересчете на лимонную кислоту — 0,06 мг) — 0,066 мг; метилпарагидроксибензоат — 2,7 мг; пропилпарагидроксибензоат — 0,3 мг; аммония глицирризинат — 1,5 мг; глицерол — 235,5 мг; мальтитол жидкий — 300 мг; ацесульфам калия — 4,5 мг; ароматизатор виноградный (*Grape Flavour* 597303C или виноград Лидия MA/1273) — 0,3 мг; вода очищенная — до 1 мл	

Описание:

Прозрачный практически бесцветный раствор с характерным запахом.

Фармакотерапевтическая группа:

- Нейротропные средства

Фармакологические свойства:

Фармакологическое действие — противоэпилептическое.

Фармакодинамика

Леветирацетам — активное вещество препарата Леветинол® — является производным пирролидона (2S)-2-(2-оксопирролидин-1-ил) бутанамид), по химической структуре отличается от известных противоэпилептических ЛС.

Механизм действия

Механизм действия леветирацетама до конца не изучен, но очевидно, что он отличается от механизма действия известных противоэпилептических препаратов.

Эксперименты *in vitro* и *in vivo* показали, что леветирацетам не влияет на основные характеристики клеток и нормальную трансмиссию.

Исследования *in vitro* показали, что леветирацетам влияет на внутринейрональную концентрацию ионов Ca^{2+}, частично тормозя их ток через каналы N-типа и снижая высвобождение кальция из внутринейрональных депо. Кроме того, леветирацетам частично восстанавливает токи через ГАМК- и глицинзависимые каналы, сниженные цинком и β-карболинами.

Один из предполагаемых механизмов основан на доказанном связывании с гликопротеином синаптических везикул SV2A, содержащемся в сером веществе головного и спинного мозга. Считается, что таким образом реализуется противосудорожный эффект, который выражен в противодействии гиперсинхронизации нейронной активности.

Также леветирацетам воздействует на рецепторы ГАМК и глициновые рецепторы, модулируя данные рецепторы через различные эндогенные агенты. Не изменяет нормальную нейротрансмиссию, однако подавляет эпилептиформные нейрональные вспышки, индуцированные ГАМК-агонистом бикукулином, и возбуждение глютаматных рецепторов.

Фармакодинамические эффекты

Активность препарата подтверждена в отношении как фокальных, так и генерализованных эпилептических припадков (эпилептиформные проявления/фотопароксизмальная реакция). Леветирацетам индуцирует защиту от судорог на разнообразных моделях у животных.

Дополнительная терапия парциальных припадков с вторичной генерализацией или без таковой у взрослых, подростков и детей с 1 мес с эпилепсией

У взрослых эффективность леветирацетама была показана в 3 двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях. Было показано, что соотношение пациентов, которые продемонстрировали 50% и более снижение частоты парциальных припадков в неделю относительно исходного уровня при постоянном приеме леветирацетама в дозах 1000, 2000 или 3000 мг в 2 приема в течение 12–14 нед было 27,7; 31,6 и 41,3% соответственно и 12,6% у пациентов, принимавших плацебо.

Педиатрическая популяция

Эффективность леветирацетама у пациентов от 4 до 16 лет была установлена при проведении двойного слепого плацебо-контролируемого исследования длительностью 14 нед, включавшего 198 пациентов. Доза леветирацетама составляла 60 мг/кг/сут в 2 приема.

44,6% пациентов, принимавших леветирацетам, и 19,6% пациентов, принимавших плацебо, продемонстрировали 50% и более уменьшение частоты парциальных припадков в неделю относительно исходного уровня. В период лечения 11,4% пациентов не имело припадков в течение по крайней мере 6 мес, и 7,2% — в течение по крайней мере 1 года.

Эффективность леветирацетама у пациентов от 1 мес до 4 лет была установлена при проведении двойного слепого плацебо-контролируемого исследования, включавшего 116 пациентов, с продолжительностью лечения 5 дней. Доза леветирацетама в виде раствора для приема внутрь для младенцев от 1 до 6 мес составляла 20 мг/кг/сут в 2 приема с последующим титрованием до 40 мг/кг/сут; для младенцев и детей от 6 мес до 4 лет — 25 мг/кг/сут в 2 приема с последующим титрованием до 50 мг/кг/сут.

При первоначальной оценке эффективности определялся коэффициент респондеров (процент пациентов с уменьшением частоты парциальных припадков в сутки относительно исходного уровня на 50% и более) с использование анонимного считывающего устройства при проведении 48-часовой видео-ЭЭГ. Показатель эффективности основан на анализе 109 пациентов, которым проводилась ЭЭГ в течение по крайней мере 24 ч. Респондерами оказались 43,6% пациентов, принимавших леветирацетам, и 19,6% пациентов, принимавших плацебо. На протяжении долговременного лечения 8,6% пациентов не имели припадков в течение по краней мере 6 мес и 7,8% в течение по крайней мере 1 года.

Монотерапия парциальных припадков с вторичной генерализацией или без таковой у пациентов с 16 лет с впервые диагностированной эпилепсией

Эффективность леветирацетама в виде монотерапии была сопоставима с эффективностью карбамазепина с регулируемым высвобождением в параллельной группе при проведении двойного слепого исследования на 576 пациентах с 16 лет с впервые диагностированной эпилепсией с неспровоцированными парциальными припадками или генерализованными тонико-клоническими припадками. Пациенты были выбраны случайным образом для лечения карбамазепином с регулируемым высвобождением в дозе 400–1200 мг/сут или леветирацетамом в дозе 1000 — 3000 мг/сут. Продолжительность лечения составляла до 121 нед в зависимости от ответа.

Отсутствие припадков в течение 6 мес было отмечено у 73% пациентов, принимающих леветирацетам, и у 72,8% пациентов, принимающих карбамазепин с регулируемым высвобождением. Согласованное абсолютное различие между курсами лечения составляло 0,2% (95% ДИ: 7,8–8,2). Более половины пациентов не имели припадков в течение 12 мес (56,6% пациентов в группе леветирацетама и 58,5% в группе карбамазепина с регулируемым высвобождением).

При проведении исследования в клинической практике сопутствующие противоэпилептические препараты могли быть отменены у ограниченного числа пациентов, которые ответили на дополнительную терапию леветирацетамом (36 взрослых пациентов из 69).

Дополнительная терапия миоклонических судорог у взрослых и подростков с 12 лет с ювенильной миоклонической эпилепсией

Эффективность леветирацетама была установлена в процессе двойного слепого плацебо-контролируемого исследования продолжительностью 16 нед для пациентов с 12 лет с идиопатической генерализованной эпилепсией с различными синдромами миоклонических судорог. Большинство пациентов имело ювенильную миоклоническую эпилепсию. Доза леветирацетама составляла 3000 мг/сут в 2 приема. 58,3% пациентов, принимающих леветирацетам, и 23,3% пациентов, принимавших плацебо, имели по крайней мере 50% уменьшение миоклонических припадков за неделю. В течение непрерывного долговременного лечения 28,6% пациентов не имели миоклонических судорог в течение по крайней мере 6 мес, и 21% пациентов — в течение по крайней мере 1 года.

Дополнительная терапия первично генерализованных судорожных (тонико-клонических) припадков у взрослых и подростков с 12 лет с идиопатической генерализованной эпилепсией

Эффективность леветирацетама была установлена в течение 24-недельного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования, включавшего взрослых, подростков и ограниченное количество детей с идиопатической генерализованной эпилепсией с первично генерализованными (тонико-клонические) припадками, с различными синдромами (ювенильная миоклоническая эпилепсия, ювенильная абсанс-эпилепсия, детская абсанс-эпилепсия или эпилепсия с генерализованными тонико-клоническими судорогами при пробуждении).

В этом исследовании суточная доза леветирацетама составляла 3000 мг/сут для взрослых и подростков или 60 мг/кг/сут для детей в 2 приема. 72,2% пациентов, принимающих леветирацетам, и 45,2% пациентов, принимавших плацебо, показали уменьшение частоты припадков в течение недели на 50% и более у пациентов с первично генерализованными тонико-клоническими припадками.

На протяжении непрерывного долговременного лечения 47,4% пациентов не имели тонико-клонических припадков в течение по крайней мере 6 мес и 31,5% пациентов не имели тонико-клонических припадков в течение по крайней мере 1 года.

Фармакокинетика

После приема внутрь леветирацетам хорошо всасывается из ЖКТ. Абсорбция полная и носит линейный характер,

поэтому концентрация в плазме крови может быть предсказана исходя из применяемой дозы препарата в мг/кг массы тела. Степень абсорбции не зависит от дозы и времени приема пищи. Биодоступность составляет около 100%.

После приема в дозе 1 г C_{max} в плазме крови достигается через 1.3 ч и составляет 31 мкг/мл, после повторного приема (2 раза/сут) – 43 мкг/мл.

Связывание с белками плазмы леветирацетама и его основного метаболита составляет менее 10%. V_d леветирацетама составляет около 0.5-0.7 л/кг. Равновесное состояние достигается через 2 сут при приеме 2 раза/сут.

Образование первичного фармакологически неактивного метаболита происходит без участия изоферментов цитохрома Р450 в печени. Леветирацетам не влияет на ферментативную активность гепатоцитов.

У взрослых $T_{1/2}$ из плазмы крови 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. Почечный клиренс леветирацетама и его неактивного метаболита составляет 0.6 мл/мин/кг и 4.2 мл/мин/кг соответственно.

У пациентов пожилого возраста $T_{1/2}$ увеличивается на 40% и составляет 10-11 ч, что связано со снижением функции почек у этой категории больных. У пациентов с нарушением функции почек клиренс леветирацетама и его первичного метаболита коррелирует с КК. В терминальной стадии почечной недостаточности у взрослых пациентов $T_{1/2}$ составляет 25 ч в период между сеансами диализа и 3.1 ч во время диализа. В течение 4-часового сеанса диализа удаляется до 51% леветирацетама.

В процессе 4-часового диализа из организма удаляется 51% леветирацетама.

У пациентов с легкими и умеренными нарушениями функции печени значимых изменений клиренса леветирацетама не происходит. При тяжелых нарушениях функции печени при сопутствующей почечной недостаточности клиренс леветирацетама снижается более чем на 50%.

Фармакокинетика леветирацетама у детей носит линейный характер в диапазоне доз от 20 до 60 мг/кг/сут. C_{max} достигается через 0.5-1 ч. $T_{1/2}$ у детей после однократного приема внутрь в дозе 20 мг/кг массы тела составляет 5-6 ч. Общий клиренс леветирацетама у детей примерно на 40% выше, чем у взрослых и находится в прямой зависимости от массы тела.

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: парциальные судороги с вторичной генерализацией или без нее у пациентов с эпилепсией с 4 лет (для в/в введения) или с 6 лет (для приема внутрь); миоклонические судороги у пациентов с ювенильной миоклонической эпилепсией с 12 лет; первично генерализованные тонико-клонические судороги у пациентов с идиопатической генерализованной эпилепсией у взрослых и подростков старше 12 лет.

Относится к болезням:

- Судороги
- Эпилепсия

Противопоказания:

Детский возраст до 4 лет (для инфузий), детский возраст до 6 лет (для приема внутрь) повышенная чувствительность к леветирацетаму, повышенная чувствительность к другим производным пирролидона.

Способ применения и дозы:

Для приема внутрь или в/в введения в виде инфузий.

В зависимости от показаний и возраста пациента разовая доза - 250-750 мг. Кратность применения - 2 раза/сут.

Переход от перорального к в/в применению и обратно может быть осуществлен с сохранением дозы и кратности введения.

При почечной недостаточности требуется коррекция дозы. Пациентам с нарушениями функции печени легкой и средней степени тяжести коррекция режима дозирования не требуется. У пациентов с нарушениями функции печени тяжелой степени значение КК может не отражать истинной степени нарушения функции почек, поэтому при КК<50

мл/мин рекомендуется уменьшение суточной дозы на 50%.

У детей леветирацетам следует применять в соответствующей лекарственной форме.

Побочное действие:

Со стороны системы кроветворения: нечасто - тромбоцитопения, лейкопения; редко - нейтропения, панцитопемия.

Со стороны обмена веществ: часто - анорексия; нечасто - увеличение/снижение массы тела.

Со стороны ЦНС: очень часто - сонливость, головная боль; часто - перепады настроения, эмоциональная лабильность, депрессия, агрессивность, бессонница, нервозность; нечасто - расстройство поведения, озлобленность, тревога, галлюцинации, психотические расстройства, нарушение памяти, суицидальная попытка. навязчивые идеи, амнезия, расстройство тактильной чувствительности, головокружение, головная боль, гиперкинезия, тремор, нарушение равновесия, рассеянность, парестезии; редко - расстройство личности, в т.ч. нарушение мышления, суицид, гиперкинез, хореоатетоз.

Со стороны органов чувств: часто - головокружение; нечасто - диплопия, затуманивание зрения.

Со стороны дыхательной системы: часто - кашель.

Со стороны пищеварительной системы: часто - тошнота, рвота, диарея, боль в животе, диспепсия; нечасто - отклонения лабораторных показателей функции печени от нормы; редко - панкреатит, гепатит, печеночная недостаточность.

Со стороны кожи и подкожных тканей: часто - кожная сыпь; нечасто - экзема, кожный зуд; редко - алопеция (в некоторых случаях проходящая после отмены леветирацетама), токсический эпидермальный некролиз, многоформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона.

Со стороны костно-мышечной системы: нечасто - миалгия, мышечная слабость.

Прочие: часто - общая слабость, утомляемость; нечасто - назофарингит, случайная травматизация.

У детей наиболее часто: рвота, ажитация, перепады настроения, агрессия, эмоциональная лабильность, расстройство поведения, вялость.

Передозировка:

Симптомы: сонливость, ажитация, агрессивность, угнетение сознания, угнетение дыхания, кома.

Лечение: в остром периоде — искусственно вызванная рвота и промывание желудка с последующим назначением активированного угля. Специфического антидота леветирацетама нет. При необходимости проводится симптоматическое лечение в условиях стационара с использованием гемодиализа (эффективность диализа для леветирацетама составляет 60%, для его первичного метаболита — 74%).

Применение при беременности и кормлении грудью:

Адекватных и строго контролируемых клинических исследований по безопасности применения леветирацетама у беременных женщин не проводилось, поэтому не следует применять леветирацетам при беременности, за исключением случаев крайней необходимости.

Физиологические изменения в организме женщины во время беременности могут влиять на концентрацию в плазме леветирацетама, также как и других противоэпилептических препаратов. При беременности отмечено снижение концентрации леветирацетама в плазме. Это снижение более выражено в I триместре (до 60% от базовой концентрации в период, предшествующий беременности).

Лечение леветирацетамом беременных следует проводить под особым контролем. Следует учитывать, что перерывы в проведении противоэпилептической терапии могут привести к ухудшению течения заболевания, что вредно для как для матери, так и для плода.

Леветирацетам выделяется с грудным молоком, поэтому грудное вскармливание в период лечения не рекомендуется. Однако, если лечение леветирацетамом необходимо в период лактации, то следует тщательно взвесить соотношение риск/польза лечения относительно важности грудного вскармливания.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

Диагнозы

- Алкоголизм
- Аутизм
- Булимия
- Депрессия

Особые указания и меры предосторожности:

С осторожностью следует применять у пациентов пожилого возраста (старше 65 лет), при заболеваниях печени в стадии декомпенсации, почечной недостаточности.

Сопутствующие противоэпилептические лекарственные препараты (в период перевода пациентов на прием леветирацетама) желательно отменять постепенно.

Пациентам с заболеваниями почек и декомпенсированными заболеваниями печени рекомендуется исследование функции почек перед началом лечения. В связи с имеющимися сообщениями о случаях суицида, суицидальных намерений и попыток суицида при лечении леветирацетамом следует предупреждать пациентов о необходимости немедленно сообщать лечащему врачу о появлении любых симптомов депрессии или суицидальных намерений.

Использование в педиатрии

Имеющиеся сведения о применении леветирацетама у детей не свидетельствуют о каком-либо его отрицательном влиянии на развитие и половое созревание. Однако отдаленные последствия лечения на способность детей к обучению, их интеллектуальное развитие, рост, функции эндокринных желез, половое развитие и фертильность остаются неизвестными.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

В связи с различной индивидуальной чувствительностью к леветирацетаму со стороны ЦНС в период лечения пациентам следует воздерживаться от вождения автотранспорта и занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

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