МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП 002104- 080415
СОГЛАСОВАНО

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Эпитерра

таблетки, покрытые пленочной оболочкой 250 мг, 500 мг, 1000 мг

Тева Фармацевтические Предприятия Лтд., Израиль

Изменение № 1

Дата внесения Изменения «____» 080415 20___ г.

Старая редакция	Новая редакция
Состав В 1 таблетке ***250 мг*** содержится: *активное вещество* леветирацетам 250,0 мг; *вспомогательные вещества:* крахмал кукурузный 34,0 мг, повидон (PVP K-30) 8,0 мг, кроскармеллоза натрия 37,0 мг, магния стеарат 3,0 мг; *пленочная оболочка* Опадрай 03F20667 голубой 9,0 мг (гипромеллоза 6 ср (HPMC 2910) 5,63 мг, титана диоксид (E171) 2,27 мг, макрогол-3350 0,56 мг, краситель бриллиантовый голубой (E133) 0,36 мг, индигокармин (E132) 0,18 мг). В 1 таблетке ***500 мг*** содержится: *активное вещество* леветирацетам 500,0 мг; *вспомогательные вещества:* крахмал кукурузный 68,0 мг, повидон (PVP K-30) 16,0 мг, кроскармеллоза натрия 74,0 мг, магния стеарат 6,0 мг; *пленочная оболочка* Опадрай 03B220001 18,0 мг (гипромеллоза 5 ср (HPMC 2910) 11,52 мг, титана диоксид	**Состав** В 1 таблетке ***250 мг*** содержится: *активное вещество* леветирацетам 250,0 мг; *вспомогательные вещества:* крахмал кукурузный 34,0 мг, повидон (PVP K-30) 8,0 мг, кроскармеллоза натрия 37,0 мг, магния стеарат 3,0 мг; *пленочная оболочка* Опадрай 03F20667 голубой 9,0 мг (гипромеллоза 6 ср (HPMC 2910) 5,63 мг, титана диоксид (E171) 2,27 мг, макрогол-3350 0,56 мг, краситель бриллиантовый голубой (E133) 0,36 мг, индигокармин (E132) 0,18 мг). В 1 таблетке ***500 мг*** содержится: *активное вещество* леветирацетам 500,0 мг; *вспомогательные вещества:* крахмал кукурузный 68,0 мг, повидон (PVP K-30) 16,0 мг, кроскармеллоза натрия 74,0 мг, магния стеарат 6,0 мг; *пленочная оболочка* Опадрай 03B220001 желтый 18,0 мг (гипромеллоза 5 ср (HPMC 2910) 11,52 мг,

(Е171) 5,2866 мг, макрогол-400 1,08 мг, индигокармин (Е132) 0,0054 мг, краситель железа оксид желтый (Е172) 0,108 мг). В 1 таблетке ***1000 мг*** содержится: *активное вещество* леветирацетам 1000,0 мг; *вспомогательные вещества:* крахмал кукурузный 136,0 мг, повидон (PVP K-30) 32,0 мг, кроскармеллоза натрия 148,0 мг, магния стеарат 12,0 мг; *пленочная оболочка* Опадрай 03F18435 белый 36,0 мг (гипромеллоза 6 ср (HPMC 2910) 22,04 мг, титана диоксид (Е171) 6,62 мг, макрогол-3350 7,34 мг).	титана диоксид (Е171) 5,2866 мг, макрогол-400 1,08 мг, индигокармин (Е132) 0,0054 мг, краситель железа оксид желтый (Е172) 0,108 мг). В 1 таблетке ***1000 мг*** содержится: *активное вещество* леветирацетам 1000,0 мг; *вспомогательные вещества:* крахмал кукурузный 136,0 мг, повидон (PVP K-30) 32,0 мг, кроскармеллоза натрия 148,0 мг, магния стеарат 12,0 мг; *пленочная оболочка* Опадрай 03F18435 белый 36,0 мг (гипромеллоза 6 ср (HPMC 2910) 22,04 мг, титана диоксид (Е171) 6,62 мг, макрогол-3350 7,34 мг).
Фармакологические свойства ***Фармакодинамика*** Противосудорожный препарат, производное пирролидона (S-энантиомер α-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. 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	**Фармакологические свойства** ***Фармакодинамика*** Леветирацетам является производным пирролидона (S-энантиомер α-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 характеристики клеток и нормальную трансмиссию. Исследования *in vitro* показали, что леветирацетам влияет на внутринейрональную концентрацию ионов Ca^{2+}, частично тормозя ток Ca^{2+} через

противодействии гиперсинхронизации нейронной активности. Также леветирацетам воздействует на рецепторы гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) и глициновые рецепторы, модулируя данные рецепторы через различные эндогенные агенты. Не изменяет нормальную синаптическую передачу, однако подавляет эпилептиформные нейрональные вспышки, индуцированные ГАМК-агонистом бикукуликом, и возбуждение глутаматных рецепторов. Активность леветирацетама подтверждена как при фокальных, так и при генерализованных эпилептических припадках (эпилептиформные проявления, фотопароксизмальная реакция). ***Фармакокинетика*** *Всасывание.* После приема внутрь леветирацетам хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта (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 леветирацетама в дозе 1 г максимальная концентрация в плазме крови (C_{max}) достигается через 1,3 ч (увеличивается при одновременном приеме с пищей) и составляет 31 мкг/мл, после повторного приема - 43 мкг/мл. *Распределение.* Равновесная концентрация в плазме достигается через двое суток при	каналы N-типа и снижая высвобождение кальция из внутринейрональных депо. Кроме того, леветирацетам частично восстанавливает ионные токи через гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) - и глицин-зависимые каналы, сниженные цинком и 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. Так же леветирацетам воздействует на рецепторы ГАМК и глициновые рецепторы, модулируя данные рецепторы через различные эндогенные агенты. Не изменяет нормальную синаптическую передачу, однако подавляет эпилептиформные нейрональные вспышки, индуцированные ГАМК-агонистом бикукулином, и возбуждение глутаматных рецепторов. Леветирацетам предотвращает развитие судорог в различных экспериментальных моделях фокальных и первичных генерализованных припадков без проконвульсивного эффекта. У человека активность леветирацетама подтверждена как при фокальных, так и при генерализованных эпилептических припадках (эпилептиформные проявления, фотопароксизмальная реакция).

двукратном приеме леветирацетама. Связь с белками плазмы леветирацетама и его основного метаболита составляет менее 10%. Объем распределения (V_d) леветирацетама составляет около 0,5-0,7 л/кг. *Метаболизм.* Образование первичного фармакологически неактивного метаболита (ucb L057) происходит без участия изоферментов системы цитохрома P450. Основным путем метаболизма является гидролиз ацетамидной группы. Леветирацетам не влияет на ферментативную активность гепатоцитов. In vitro, а также в естественных условиях, леветирацетам и его первичный метаболит не подавляли активность систем изоферментов цитохрома P450 (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 и 1A2), глюкуронилтрансферазы (UGT1A1 и UGT1A6) и эпоксидгидроксилазы. Кроме того, in vitro леветирацетам не влияет на глюкуронидацию вальпроевой кислоты. Таким образом, взаимодействие леветерацитами с другими лекарственными препаратами, метаболизирующимися посредством данных изоферментов, маловероятно. *Выведение.* У взрослых период полувыведения ($T_{1/2}$) 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.	***Фармакокинетика*** Не наблюдалось зависимости фармакокинетики от пола, расы и времени суток. Была установлена достоверная корреляция между концентрациями леветирацетама в плазме и в слюне взрослых и детей (отношение концентраций леветирацетама слюна/плазма колеблется от 1 до 1,7 для таблеток для приема внутрь и для раствора для приема внутрь через 4 ч после приема последнего). *Всасывание.* После приема внутрь леветирацетам хорошо абсорбируется из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Всасывание происходит полностью и носит линейный характер, благодаря чему концентрация в плазме крови может быть прогнозируема, исходя из принятой дозы леветирацетама, выраженной в мг/кг массы тела. Степень всасывания леветирацетама не зависит от дозы и времени приема пищи. Абсолютная биодоступность составляет примерно 100%. Максимальная концентрация препарата в плазме крови (Cmax) достигается через 1,3 ч после перорального приема леветирацетама в дозе 1000 м г и при однократном приеме составляет 31 мкг/мл, после повторного приема (2 раза в сутки) - 43 мкг/мл. Равновесное состояние достигается через 2 суток при двукратном приеме препарата. После приема внутрь леветирацетам хорошо всасывается из желудочно-

Почечный клиренс леветирацетама и его неактивного метаболита составляет 0,6 мл/мин/кг и 4,2 мл/мин/кг, соответственно. *Фармакокинетика в особых клинических случаях.* У пациентов пожилого возраста $T_{1/2}$ увеличивается на 40% и составляет 10-11 ч, что связано со снижением функции почек. В процессе 4-часового диализа из организма удаляется 51% леветирацетама. У пациентов с нарушениями функции печени легкой и средней степени значимых изменений клиренса леветирацетама не обнаружено. При тяжелых нарушениях функции печени клиренс леветирацетама снижается более чем на 50% из-за сопутствующей почечной недостаточности. Фармакокинетика леветирацетама у детей носит линейный характер в диапазоне доз от 20 до 60 мг/кг/сутки 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.	кишечного тракта (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 леветирацетама в дозе 1 г максимальная концентрация в плазме крови (C_{max}) достигается через 1,3 ч и составляет 31 мкг/мл, после повторного приема (2 раза в сутки) - 43 мкг/мл. *Распределение.* Равновесная концентрация в плазме достигается через двое суток при двукратном приеме леветирацетама. Связь с белками плазмы леветирацетама и его основного метаболита составляет менее 10%. Объем распределения (V_d) леветирацетама составляет около 0,5-0,7 л/кг, что приблизительно соответствует объему воды в организме. *Метаболизм.* Образование первичного фармакологически неактивного метаболита (ucb L057) происходит без участия изоферментов системы цитохрома P450. Основным путем метаболизма является гидролиз ацетамидной группы (24% от дозы). Леветирацетам не влияет на ферментативную активность гепатоцитов. *In vitro*, а также в естественных условиях леветирацетам и его первичный метаболит не подавляли активность систем изоферментов цитохрома P450 (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 и 1A2),

	глюкуронилтрансферазы (UGT1A1 и UGT1A6) и эпоксидгидроксилазы. Кроме того, *in vitro* леветирацетам не влияет на глюкуронидацию вальпроевой кислоты. 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 vitro и in vivo показывают, что значимой индукции ферментов in vivo не ожидается. Поэтому взаимодействие леветирацетама с другими веществами или взаимодействие других веществ с леветирацетамом маловероятно. *Выведение.* У взрослых период полувыведения ($T_{1/2}$) из плазмы крови составляет 7±1 ч и не изменяется в зависимости от дозы, способа применения или повторного приема. Средняя величина общего клиренса составляет 0,96 мл/мин/кг. 95% препарата выводится почками (из них 93% дозы выводится в течение 48 часов). Выведение с фекалиями 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 часов. Почечный клиренс леветирацетама и его метаболита 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 наряду с клубочковой фильтрацией путем активной канальцевой секреции. Элиминация леветирацетама коррелирует с клиренсом креатинина (КК). *Фармакокинетика в особых клинических случаях.* У пациентов пожилого возраста $T_{1/2}$ увеличивается на 40% и составляет 10-11 ч, что связано со снижением функции почек. У пациентов с почечной недостаточностью клиренс леветирацетама и его первичного метаболита коррелирует с клиренсом креатинина (КК). Поэтому у пациентов с почечной недостаточностью рекомендуется подбор дозы в зависимости от КК. В терминальной стадии почечной недостаточности у взрослых пациентов $T_{1/2}$ составляет 25 ч в период между сеансами и 3,1 ч во время диализа. В процессе 4-часового диализа из организма удаляется 51% леветирацетама. У пациентов с нарушением функции печени легкой и средней степени значимых изменений клиренса леветирацетама не обнаружено. При нарушении функции печени тяжелой степени клиренс леветирацетама снижается более чем на 50% из-за сопутствующей почечной недостаточности. 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 в возрасте 4-12 лет 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 *Монотерапия* Парциальные припадки со вторичной генерализацией или без таковой у взрослых и детей старше 16 лет при вновь диагностированной эпилепсии. *В составе комплексной терапии* • Парциальные припадки со вторичной генерализацией или без таковой при эпилепсии у взрослых и детей старше 6 лет. • Миоклонические судороги у взрослых и детей старше 12 лет при ювенильной миоклонической эпилепсии. • Первично-генерализованные судорожные (тонико-клонические) припадки у взрослых и детей старше 12 лет при идиопатической генерализованной эпилепсии.	**Показания к применению** *Монотерапия* Парциальные припадки с вторичной генерализацией или без таковой у взрослых и детей старше 16 лет с впервые диагностированной эпилепсией. *В составе дополнительной терапии* • Парциальные припадки с вторичной генерализацией или без таковой у взрослых и детей старше 6 лет с эпилепсией. • Миоклонические судороги у взрослых и детей старше 12 лет с ювенильной миоклонической эпилепсией. • Первично-генерализованные судорожные (тонико-клонические) припадки у взрослых и детей старше 12 лет с идиопатической генерализованной эпилепсией.
Противопоказания Гиперчувствительность к производным пирролидона, леветирацетаму или другим компонентам препарата; период грудного вскармливания; детский возраст до 16 лет	**Противопоказания** Повышенная чувствительность к леветирацетаму, к производным пирролидона или другим компонентам препарата, детский возраст до 6 лет

при монотерапии парциальных припадков со вторичной генерализацией или без таковой при вновь диагностированной эпилепсии; детский возраст до 6 лет в составе комплексной терапии парциальных припадков со вторичной генерализацией или без таковой при эпилепсии; детский возраст до 12 лет в составе комплексной терапии миоклонических судорог при ювенильной миоклонической эпилепсии и первично-генерализованных судорожных (тонико-клонических) припадков при идиопатической генерализованной эпилепсии; масса тела менее 25 кг.	
С осторожностью Беременность; тяжелые нарушения функции печени; тяжелые нарушения функции почек (клиренс креатинина (КК) менее 50 мл/мин); возраст старше 65 лет; одновременное применение с сульфаниламидами, пробенецидом, нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), метотрексатом; депрессия; суицидальное поведение.	**С осторожностью** Нарушение функции печени тяжелой степени; почечная недостаточность; пациенты пожилого возраста старше 65 лет.
Применение при беременности и в период грудного вскармливания Адекватных и строго контролируемых клинических исследований по безопасности применения леветирацетама у беременных женщин не проводилось, поэтому препарат Эпитерра применяют во время беременности, только если ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода. Следует учитывать, что перерывы в проведении	**Применение при беременности и в период грудного вскармливания** В постмаркетинговых данных, полученных из нескольких проспективных регистров беременностей, зафиксировано было более 1000 случаев применения монотерапии леветирацетама в первом триместре беременности. В целом, эти данные не свидетельствуют о существенном повышении риска развития серьезных врожденных пороков.

противоэпилептической терапии могут привести к ухудшению течения заболевания, что вредно для матери и для плода. Исследования на лабораторных животных показали возможность развития репродуктивной токсичности, исследований фертильности не проводилось. Леветирацетам выделяется с грудным молоком, поэтому при необходимости применения препарата Эпитерра в период лактации следует прекратить грудное вскармливание.	Тератогенное поражение не может быть полностью исключено. Терапия несколькими противоэпилептическими препаратами связана с более высоким риском возникновения врожденных пороков развития, чем монотерапия, поэтому монотерапия у беременных женщин является более целесообразной. Адекватных и строго контролируемых клинических исследований по безопасности применения леветирацетама у беременных женщин не проводилось, поэтому препарат Эпитерра применяют во время беременности только в случае, если ожидаемая польза для матери превышает возможный риск для плода. Физиологические изменения в организме женщины во время беременности могут влиять на концентрацию леветирацетама, как и других противоэпилептических препаратов, в плазме крови. Во время беременности отмечено снижение концентрации леветирацетама в плазме крови. Это снижение было выражено в третьем триместре беременности (до 60% от базовой концентрации в течение третьего триместра). Применение леветирацетама у беременных женщин следует проводить под особым контролем. Следует учитывать, что перерывы в проведении противоэпилептической терапии могут привести к ухудшению течения заболевания, что может нанести вред здоровью как матери, так и плода. Леветирацетам выделяется с грудным

	молоком, поэтому применение препарата Эпитерра в период грудного вскармливания не рекомендуется. Однако, в случае необходимости применения леветирацетама в период грудного вскармливания отношение польза/риск лечения должно быть оценено с учетом важности грудного вскармливания. В исследованиях на животных не обнаружено влияния леветирацетама на фертильность. Клинические данные влияния леветирацетама на фертильность отсутствуют, возможный риск для человека неизвестен.
Способ применения и дозы Внутрь, запивая достаточным количеством жидкости, независимо от приема пищи. Суточную дозу разделяют на 2 равные части для приема 2 раза в сутки. <u>*Монотерапия парциальных припадков со вторичной генерализацией или без таковой при вновь диагностированной эпилепсии*</u> *Взрослые и дети старше 16 лет.* Начальная доза - 500 мг, разделенная на 2 приема (по 250 мг 2 раза в сутки). Через 2 недели терапии в зависимости от индивидуального ответа и переносимости суточная доза может быть увеличена до начальной терапевтической дозы - 1 г (по 500 мг 2 раза в сутки). Максимальная суточная доза - 3 г по (1,5 г 2 раза в сутки). <u>*В составе комплексной терапии парциальных припадков со вторичной генерализацией или без таковой при*</u>	**Способ применения и дозы** Внутрь, запивая достаточным количеством жидкости, независимо от приема пищи. Суточную дозу разделяют на 2 равные части для приема 2 раза в сутки. <u>*Монотерапия*</u> *Взрослые и дети старше 16 лет.* Начальная доза - 500 мг, разделенная на 2 приема (по 250 мг 2 раза в сутки). Через 2 недели терапии в зависимости от индивидуального ответа и переносимости суточная доза может быть увеличена до начальной терапевтической дозы - 1 г (по 500 мг 2 раза в сутки). Максимальная суточная доза - 3 г (по 1,5 г 2 раза в сутки). <u>*В составе дополнительной терапии*</u> *Взрослые и дети старше 12 лет с массой тела более 50 кг.* Начальная доза - 1 г, разделенная на 2 приема (по 500 мг 2 раза в сутки). В зависимости от клинической

эпилепсии

Взрослые. Начальная доза - 1 г, разделенная на 2 приема (по 500 мг 2 раза в сутки). В зависимости от клинической реакции и переносимости суточная доза может быть увеличена до максимальной дозы - 3 г (по 1,5 г 2 раза в сутки).

Дети старше 6 лет. Начальная доза 20 мг/кг массы тела, разделенная на 2 приема (по 10 мг/кг массы тела 2 раза в сутки). В зависимости от клинической реакции и переносимости изменение дозы на 20 мг/кг массы тела может осуществляться каждые 2 недели до достижения рекомендуемой суточной дозы - 60 мг/кг массы тела (по 30 мг/кг массы тела 2 раза в сутки).

В составе комплексной терапии миоклонических судорог при ювенильной миоклонической эпилепсии и первично-генерализованных судорожных (тонико-клонических) припадков при идиопатической генерализованной эпилепсии

Взрослые и дети старше 12 лет с массой тела более 50 кг. Начальная доза 1 г, разделенная на 2 приема (по 500 мг 2 раза в сутки). В зависимости от клинической реакции и переносимости суточная доза может быть увеличена до максимальной дозы - 3 г (по 1,5 г 2 раза в сутки).

Изменение дозы на 500 мг 2 раза в сутки может осуществляться каждые 2-4 недели.

Взрослые и дети старше 12 лет с массой тела менее 50 кг. Следует применять минимальную эффективную дозу. В зависимости от клинической реакции и переносимости суточная доза может быть увеличена до максимальной дозы - 3 г (по 1,5 г 2 раза в сутки). Изменение дозы на 500 мг 2 раза в сутки может осуществляться каждые 2-4 недели.

Дети старше 6 лет с массой тела менее 50 кг. Начальная доза 20 мг/кг массы тела, разделенная на 2 приема (по 10 мг/кг массы тела 2 раза в сутки). В зависимости от клинической реакции и переносимости изменение дозы на 20 мг/кг массы тела может осуществляться каждые 2 недели до достижения рекомендуемой суточной дозы - 60 мг/кг массы тела (по 30 мг/кг массы тела 2 раза в сутки). При непереносимости рекомендуемой суточной дозы возможно ее снижение. Следует применять минимальную эффективную дозу. Препарат необходимо применять в наиболее подходящей лекарственной форме и дозировке в зависимости от массы тела пациента и необходимой терапевтической дозы.

У детей с массой тела менее 25 кг при необходимости применения дозы менее 250 мг/сут и у пациентов, имеющих трудности при глотании, рекомендуется применение леветирацетама в лекарственной форме раствор для приема внутрь.

У детей с массой тела более 50 кг дозирование препарата осуществляется по схеме для взрослых.

Масса тела	***Начальная доза 10 мг/кг 2 раза в сутки***	***Максимальная доза 30 мг/кг 2 раза в сутки***

Начальная доза 20 мг/кг массы тела, разделенная на 2 приема (по 10 мг/кг массы тела 2 раза в сутки). В зависимости от клинической реакции и переносимости изменение дозы на 20 мг/кг массы тела может осуществляться каждые 2 недели до достижения рекомендуемой суточной дозы - 60 мг/кг массы тела (по 30 мг/кг массы тела 2 раза в сутки).

Масса тела	***Начальная доза 10 мг/кг 2 раза в сутки***	***Максимальная доза 30 мг/кг 2 раза в сутки***
25-50 кг	По 125 мг 2 раза в сутки	По 375 мг 2 раза в сутки
Более 50 кг*	По 250 мг 2 раза в сутки	По 750 мг 2 раза в сутки

* Детям с массой тела более 50 кг дозирование осуществляется по схеме для взрослых.

Пациентам пожилого возраста и пациентам с почечной недостаточностью дозу следует корректировать в зависимости от КК.

КК можно рассчитать, исходя из концентрации креатинина в сыворотке, по следующей формуле.

Для мужчин:

$$КК\ (мл/мин) = \frac{[140 - возраст\ (годы)] \times масса\ тела\ (кг)}{72 \times концентрация\ креатинина\ (мг/дл)}$$

Для женщин: полученное значение умножить на 0,85

Почечная недостаточность	***КК (мл/мин)***	***Доза и кратность приема***
Норма	более 80	500-1500 мг 2 раза в
25-50 кг	По 125 мг 2 раза в сутки	По 375 мг 2 раза в сутки
Более 50 кг	По 250 мг 2 раза в сутки	По 750 мг 2 раза в сутки

Пациентам пожилого возраста и пациентам с почечной недостаточностью дозу следует корректировать в зависимости от КК.

КК можно рассчитать, исходя из концентрации креатинина в сыворотке, по следующей формуле.

Для мужчин:

$$КК\ (мл/мин) = \frac{[140 - возраст\ (годы)] \times масса\ тела\ (кг)}{72 \times концентрация\ креатинина\ (мг/дл)}$$

Для женщин: полученное значение умножить на 0,85.

Затем КК коррелируют с учетом площади поверхности тела (ППТ) по следующей формуле:

$$КК\ (мл/мин/1{,}73м^2) = \frac{КК\ (мл/мин)}{ППТ\ (м^2)}$$

Дозы для применения у взрослых и детей с массой тела более 50 кг

Почечная недостаточность	***КК (мл/мин)***	***Доза и кратность приема***
Норма	более 80	500-1500 мг 2 раза в сутки
Легкая степень	50-79	500-1000 мг 2 раза в сутки
Средняя степень	30-49	250-750 мг 2 раза в сутки
Тяжелая степень	менее 30	250-500 мг 2 раза в сутки
Терминальная стадия (пациенты, находящиеся на гемодиализе)[1]	-	500-1000 мг 1 раз в сутки[2]

[1]В первый день лечения препаратом

		сутки
Легкая степень	50-79	500-1000 мг 2 раза в сутки
Средняя степень	30-49	250-750 мг 2 раза в сутки
Тяжелая степень	менее 30	250-500 мг 2 раза в сутки
Терминальная стадия (пациенты, находящиеся на гемодиализе)*	-	500-1000 мг 1 раз в сутки**

* В первый день лечения препаратом Эпитерра рекомендуется прием насыщающей дозы 750 мг.

** После диализа рекомендуется прием дополнительной дозы 250-500 мг.

Пациентам с *нарушениями функции печени легкой и средней степени тяжести* коррекции 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 менее 50 мл/мин рекомендуется уменьшение суточной дозы на 50%.

Эпитерра рекомендуется прием насыщающей дозы 750 мг.

[2]После диализа рекомендуется прием дополнительной дозы 250-500 мг.

У детей с почечной недостаточностью коррекцию дозы проводят с учетом степени почечной недостаточности, используя рекомендации, полученные в исследованиях взрослых пациентов с почечной недостаточностью.

КК может быть оценен на основании определения концентрации креатинина (мг/дл) для детей, используя формулу Шварца:

$$КК\ (мл/мин/1{,}73м^2) = \frac{Рост\ (см) \times ks}{концентрация\ креатинина\ (мг/дл)}$$

ks = 0,55 для детей младше 13 лет и детей женского пола старше 13 лет;

ks = 0,7 для детей мужского пола старше 13 лет.

Дозы для применения у детей с массой тела менее 50 кг

Почечная недостаточность	***КК*** (мл/мин/1,73м^2)	***Доза и кратность приема***
Норма	более 80	10-30 мг/кг 2 раза в сутки
Легкая степень	50-79	10-20 мг/кг 2 раза в сутки
Средняя степень	30-49	5-15 мг/кг 2 раза в сутки
Тяжелая степень	менее 30	5-10 мг/кг 2 раза в сутки
Терминальная стадия (пациенты, находящиеся	-	10-20 мг/кг 1 раз в сутки[1,2]

	на гемодиализе) | | |
	[1]В первый день лечения препаратом Эпитерра рекомендуется прием насыщающей дозы 15мг/кг. [2]После диализа рекомендуется прием дополнительной дозы 5-10 мг/кг. Пациентам с *нарушением функции печени легкой и средней степени тяжести* коррекции режима дозирования не требуется. У пациентов с *нарушением функции печени тяжелой степени* значение КК может не отражать истинной степени нарушения функции почек, поэтому при КК менее 60 мл/мин/1,73м^2 рекомендуется уменьшение суточной дозы на 50%.
Побочное действие Частота возникновения побочных эффектов классифицирована в соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения: очень часто - не менее 10%; часто - не менее 1%, но менее 10%; нечасто - не менее 0,1%, но менее 1%; редко - не менее 0,01%, но менее 0,1%; очень редко - менее 0,01%, включая единичные случаи. Данных постмаркетинговых исследований недостаточно для оценки частоты возникновения неблагоприятных явлений в популяции. *Со стороны крови и лимфатической системы:* нечасто - тромбоцитопения, лейкопения; редко - нейтропения, панцитемия. *Со стороны обмена веществ и питания:* часто - анорексия; нечасто - увеличение/снижение массы тела.	**Побочное действие** Представленный ниже профиль безопасности основан на анализе результатов клинических исследований и опыте пострегистрационного применения. Наиболее частые нежелательные реакции были назофарингит, сонливость, головная боль, утомляемость и головокружение. Профиль леветирацетама в целом сходен для различных возрастных групп взрослых и детей. Побочные эффекты классифицированы в соответствии со следующей частотой: очень часто (≥1/10); часто (≥1/100, <1/10); нечасто (≥1/1000, <1/100); редко (≥1/10000, <1/1000); очень редко (<1/10000). *Инфекции и инвазии:* очень часто - назофарингит; редко - инфекции. *Со стороны крови и лимфатической*

Со стороны центральной нервной системы (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 том числе нарушение мышления, суицид, гиперкинез, хореоатетоз. *Со стороны органа зрения:* нечасто - диплопия, затуманивание зрения. *Со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения:* часто - головокружение. *Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:* часто - кашель. *Со стороны ЖКТ:* часто - тошнота, рвота, диарея, боль в животе, диспепсия; редко - панкреатит. *Со стороны печени и желчевыводящих путей:* нечасто - отклонения лабораторных показателей функции печени от нормы; редко - гепатит, печеночная недостаточность. *Со стороны кожи и подкожных тканей:* часто - кожная сыпь; нечасто - экзема, кожный зуд; редко - алопеция (в некоторых случаях проходящая после отмены	*системы:* нечасто - лейкопения, тромбоцитопения; редко - панцитопения, нейтропения, агранулоцитоз. *Со стороны иммунной системы:* редко - лекарственная реакция с эозинофилией и системными проявлениями (DRESS-синдром). *Со стороны обмена веществ и питания:* часто - анорексия; нечасто - увеличение массы тела, снижение массы тела; редко - гипонатриемия. *Нарушение психики:* часто - депрессия, враждебность/агрессивность, тревога, бессонница, нервозность/раздражительность; нечасто - суицидальная попытка, суицидальные мысли, психотическое расстройство, поведенческое расстройство, галлюцинации, гневливость, спутанность сознания, эмоциональная лабильность/перепады настроения, возбуждение, паническая атака; редко - суицид, расстройство личности, нарушение мышления. *Со стороны нервной системы:* очень часто - сонливость, головная боль; часто - судороги, нарушение равновесия, головокружение, летаргия, тремор; нечасто - амнезия, ухудшение памяти, нарушение координации/атаксия, парестезии, снижение концентрации внимания; редко - хореоатетоз, дискинезия, гиперкинезия. *Со стороны органа зрения:* нечасто - диплопия, нечеткость зрения. *Со стороны органа слуха:* часто - вертиго.

леветирацетама), токсический эпидермальный некролиз, многоформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона. *Со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани:* нечасто - миалгия, мышечная слабость. *Прочие:* часто - общая слабость, утомляемость; нечасто - назофарингит, случайная травматизация. Риск развития анорексии возрастает при одновременном применении леветирацетама и топирамата. В некоторых случаях после отмены леветирацетама алопеция проходила самостоятельно. При развитии панцитопении отмечалась супрессия костного мозга. Наиболее частыми нежелательными реакциями у детей по данным клинических исследований были: рвота, ажитация, перепады настроения, агрессия, эмоциональная лабильность, расстройство поведения, вялость.	*Со стороны дыхательной систем:* часто - кашель. *Со стороны ЖКТ:* часто - боль в животе, диарея, диспепсия, рвота, тошнота; панкреатит. *Со стороны печени и желчевыводящих путей:* нечасто - изменение функциональных проб; редко - печеночная недостаточность, гепатит. *Со стороны кожи и подкожных тканей:* часто - кожная сыпь; нечасто - зуд, экзема, алопеция; редко - токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, мультиформная эритема. *Со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани:* нечасто - миалгия, мышечная слабость. *Прочие:* часто - астения/усталость; нечасто - случайные повреждения. Риск анорексии выше при одновременном применении леветирацетама и топирамата. Имеются сообщения о восстановлении волосяного покрова после отмены леветирацетама. Некоторые случаи панцитопении сопровождались угнетением функции костного мозга. Профиль безопасности леветирацетама у детей сопоставим с профилем безопасности у взрослых. У детей в возрасте от 4 до 16 лет чаще регистрировались рвота (очень часто, 11,2%), возбуждение (часто, 3,4%), перепады настроения (часто, 2,1%), эмоциональная лабильность (часто, 1,7%),

	агрессивность (часто, 8,2%), поведенческие расстройства (часто, 5,6%), летаргия (часто, 3,9%). У детей от 1 месяца до 4 лет чаще регистрировались раздражительность (очень часто, 11,7%) и нарушение координации (часто, 3,3%). В двойном слепом контролируемом исследовании применения леветирацетама у детей с парциальными припадками в возрасте от 4 до 16 лет, целью которого было показать, что леветирацетам по безопасности не уступает плацебо, оценивались когнитивные и нейропсихологические эффекты. Был сделан вывод, что леветирацетам не отличается от плацебо (не уступает ему) в отношении изменений суммы баллов по разделам «Внимание и Память» и «Комбинированный Скрининг Памяти» шкалы Лейтер-Р (Leiter-R) у пациентов, прошедших исследование в соответствии с протоколом, по сравнению с исходным визитом. В результате анализа поведенческого и эмоционального статуса при помощи прошедшего валидацию инструмента - опросника Ачербаха (Achenbach) - было выявлено агрессивное поведение в группе пациентов, принимающих леветирацетам. Однако, пациенты, принимающие леветирацетам в ходе долгосрочного наблюдения в открытой фазе исследования, не демонстрировали ухудшение поведенческого и эмоционального статуса, в частности. Показатели агрессивного

	поведения не ухудшались по сравнению с исходным уровнем.
Передозировка *Симптомы:* сонливость, беспокойство, агрессия, потеря сознания, угнетение дыхания, кома. *Лечение:* прием активированного угля и промывание желудка. Специфического антидота для леветирацетама нет. При необходимости проводится симптоматическое лечение (включая поддержание проходимости дыхательных путей) в условиях стационара с использованием гемодиализа (эффективность диализа для леветирацетама - 60%, для первичного метаболита - 74%).	**Передозировка** *Симптомы:* сонливость, ажитация, агрессия, угнетение сознания, угнетение дыхания, кома. *Лечение:* в остром периоде - индукция рвоты, промывание желудка, прием активированного угля. Специфического антидота для леветирацетама нет. При необходимости проводится симптоматическое лечение в условиях стационара с использованием гемодиализа (эффективность диализа для леветирацетама - 60%, для первичного метаболита - 74%).
Взаимодействие с другими лекарственными средствами Леветирацетам не взаимодействует с противоэпилептическими препаратами (фенитоин, карбамазепин, вальпроевая кислота, фенобарбитал, ламотриджин, габапентин и примидон), которые в свою очередь не изменяют фармакокинетику леветирацетама. Леветирацетам в суточной дозе 1 г не изменяет фармакокинетику пероральных контрацептивов этинилэстрадиола и левоноргестрела. Леветирацетам в суточной дозе 2 г не изменяет фармакокинетику варфарина и дигоксина. Дигоксин, пероральные контрацептивы и варфарин не влияют на фармакокинетику леветирацетама.	**Взаимодействие с другими лекарственными средствами** Леветирацетам не влияет на концентрацию противоэпилептических препаратов (фенитоин, карбамазепин, вальпроевая кислота, фенобарбитал, ламотриджин, габапентин и примидон) в плазме крови. В свою очередь эти противоэпилептические препараты не влияют на концентрацию леветирацетама в плазме крови. Отсутствуют данные о клинически значимых лекарственных взаимодействиях у детей, получавших леветирацетам в дозе 60 мг/кг/сут. Ретроспективный анализ фармакокинетических взаимодействий у детей в возрасте от 4 до 17 лет, страдающих эпилепсией, подтвердил, что дополнительный прием внутрь

Пробенецид снижает почечный клиренс основного метаболита леветирацетама. Предполагается, что лекарственные препараты, которые выводятся из организма благодаря активной почечной секреции, также способны снижать клиренс метаболита. Влияние леветирацетама на пробенецид и другие лекарственные препараты с аналогичным механизмом выведения (НПВП, сульфаниламиды, метотрексат и т.д.) остается невыясненным. Данные по взаимодействию леветирацетама с этанолом отсутствуют. Данных по влиянию антацидов на всасывание леветирацетама выявлено не было.	леветирацетама не влияет на равновесные концентрации в плазме крови одновременно принятых карбамазепина и вальпроевой кислоты. Тем не менее, данные свидетельствуют, что клиренс леветирацетама на 20% выше у детей, принимающих энзим-индуцированные противоэпилептические препараты. Коррекция дозы в этих случаях не требуется. Леветирацетам в суточной дозе 1000 мг не изменяет фармакокинетику пероральных контрацептивов этинилэстрадиола и левоноргестрела. Леветирацетам в суточной дозе 2000 мг не изменяет фармакокинетику варфарина и дигоксина. Дигоксин, пероральные контрацептивы и варфарин не влияют на фармакокинетику леветирацетама. Пробенецид (500 мг 4 раза в день) снижает почечный клиренс первичного метаболита леветирацетама. Предполагается, что лекарственные препараты, которые выводятся из организма благодаря активной почечной секреции, также способны снижать клиренс метаболита. Влияние леветирацетама на пробенецид и другие лекарственные препараты с аналогичным механизмом выведения (нестероидные противовоспалительные препараты, сульфаниламиды, метотрексат и т.д.) остается невыясненным. Нет данных по влиянию антацидов на всасывание леветирацетама.

	Получены единичные сообщения о снижении эффективности леветирацетама при одновременном применении с осмотическим слабительным макрогол. Макрогол не следует принимать в течение 1 ч до и в течение 1 ч после приема леветирацетама. Степень всасывания леветирацетама не изменяется под воздействием пищи, при этом скорость всасывания несколько снижается. Данные по взаимодействию леветирацетама с алкоголем отсутствуют.
Особые указания В случае необходимости прекращения терапии отмену препарата Эпитерра рекомендуется проводить постепенно, уменьшая разовую дозу на 500 мг каждые 2-4 недели. У взрослых с массой тела менее 50 кг рекомендуется уменьшать дозу на 20 мг/кг каждые 2 недели. У детей с массой тела 25 – 50 кг рекомендуеся уменьшать дозу на 10 мг/кг каждые 2 недели. Применение препарата Эпитерра пациентами с нарушением функции почек может потребовать коррекцию дозы (см. раздел «Способ применения»). Во время приема препарата Эпитерра могут наблюдаться нарушения со стороны ЦНС, включая сонливость, слабость, усталость, психотические и непсихотические изменения поведения, особенно в первый месяц терапии. Поэтому в начале лечения за пациентами следует установить особо тщательное наблюдение. Пациентов следует регулярно обследовать	**Особые указания** У детей младше 6 лет рекомендуется применение леветирацетама в лекарственной форме раствор для приема внутрь. В случае необходимости прекращения терапии отмену препарата Эпитерра рекомендуется проводить постепенно, уменьшая разовую дозу на 500 мг каждые 2-4 недели. У взрослых с массой тела менее 50 кг рекомендуется уменьшать дозу на 20 мг/кг каждые 2 недели. У детей с массой тела 25 - 50 кг рекомендуется уменьшать дозу на 10 мг/кг каждые 2 недели. Применение препарата Эпитерра пациентами с нарушением функции почек может потребовать коррекцию дозы (см. раздел «Способ применения»). У пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени рекомендуется провести исследование функции почек перед лечением.

на наличие признаков депрессии, суицидальных и навязчивых идей, вследствие возрастания риска попыток суицида у пациентов, принимающих противоэпилептические средства, в т.ч. препарат Эпитерра. При наличии признаков депрессии и попытках суицида пациентам и лицам, осуществляющим уход за ними, следует обратиться к специалисту. Рекомендуется постепенная отмена сопутствующих противосудорожных препаратов в период перевода пациента на прием препарата Эпитерра. У пациентов с парциальными судорогами во время лечения препаратом наблюдалось незначительное, но статистически значимое снижение показателей красной крови, что не требует активного клинического вмешательства. Имеющиеся сведения о применении препарата у детей не свидетельствуют о каком-либо его отрицательном влиянии на развитие и половую зрелость. 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 управлению транспортом и работу с техникой*** В период лечения препаратом Эпитерра необходимо воздерживаться от вождения автотранспорта и занятий потенциально опасными видами деятельности,	Во время приема препарата Эпитерра могут наблюдаться нарушения со стороны ЦНС, включая сонливость, слабость, усталость, психотические и непсихотические изменения поведения, особенно в первый месяц терапии. Поэтому в начале лечения за пациентами следует установить особо тщательное наблюдение. У пациентов, получающих лечение противоэпилептическими средствами (включая леветирацетам), были зарегистрированы случаи суицида, суицидальных попыток, суицидального мышления и поведения. В мета-анализе рандомизированных исследований противоэпилептических лекарственных препаратов под контролем плацебо было показано небольшое увеличение риска суицидальных мыслей и поведения. Механизм данного риска неизвестен. Таким образом, необходимо наблюдать пациентов на предмет признаков депрессии и/или суицидального мышления и поведения, а также рассмотреть подходящее лечение. Пациентам (и лицам, осуществляющим уход за пациентами) следует порекомендовать обращаться за медицинской помощью при возникновении признаков депрессии и/или суицидального мышления или поведения. При признаках депрессии и попытках суицида пациентам и лицам, осуществляющим уход за ними, следует обратиться к специалисту. Рекомендуется постепенная отмена

требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций в связи с тем, что могут возникнуть нежелательные реакции, такие как сонливость, головокружение, затуманивание зрения.	сопутствующих противосудорожных препаратов в период перевода пациента на прием препарата Эпитерра. У пациентов с парциальными судорогами во время лечения препаратом наблюдалось незначительное, но статистически значимое снижение показателей красной крови, что не требует активного клинического вмешательства. Имеющиеся сведения о применении препарата у детей не свидетельствуют о каком-либо его отрицательном влиянии на развитие и половую зрелость. 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 управлять транспортными средствами и работать с механизмами** Не было проведено исследований по влиянию на способность к управлению транспортными средствами и работе с механизмами. Ввиду возможной различной индивидуальной чувствительности некоторые пациенты могут испытывать сонливость или другие симптомы со стороны центральной нервной системы, особенно в начале лечения или после повышения дозы. Таким образом, таким пациентам необходимо соблюдать осторожность при выполнении таких задач как, например, управление транспортным средством или механизмом. Пациентам рекомендовано не управлять

	транспортным средством и не использовать механизмы до тех пор, пока не будет установлено отсутствие влияния на данную их способность.

Менеджер по регистрации

«Тева»
«Teva» LLC

Д. А. Маслова