МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ЭТОСУКСИМИД-НАТИВ

Регистрационный номер:

Торговое наименование препарата: Этосуксимид-натив

Международное непатентованное наименование: этосуксимид

Лекарственная форма: капсулы

Состав на 1 капсулу:

Компонент	**Количество, мг**
Действующее вещество	
Этосуксимид	250,0
Вспомогательные вещества	
Макрогол-400	25,0
Твердые желатиновые капсулы	
Корпус:	
Титана диоксид	2%
Желатин	до 100%
Крышечка:	
Краситель индигокармин	0,3 %
Диоксид титана	1,0 %
Краситель железа оксид желтый	1,7143 %
Желатин	до 100 %

Описание

Твердые желатиновые капсулы № 0, корпус белого цвета, крышечка темно-зеленого цвета. Содержимое капсул – затвердевшая масса белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: противоэпилептическое средство.

Код АТХ: N03AD01.

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-005317 -300119
СОГЛАСОВАНО

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Этосуксимид – противосудорожный препарат, который относится к сукцинимидам. Механизм действия окончательно не установлен; среди других свойств обнаружен ингибирующий эффект на деградацию гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК).

Фармакокинетика

Всасывание

После приема внутрь этосуксимид всасывается практически полностью.

У взрослых после приема этосуксимида в однократной дозе 1 г максимальная концентрация в плазме крови (C_{max}) определялась через 2-4 часа и составляла 18-24 мкг/мл.

У детей в возрасте от 7 до 8,5 лет при массе тела 12,9-24,4 кг после приема этосуксимида в однократной дозе 500 мг (C_{max}) достигалась через 3-7 часов и составляла 28-50,9 мкг/мл.

Между дозой и повышением концентрации в плазме крови существует линейная зависимость; у взрослых при повышении пероральной дозы на 1 мг/кг/сут предполагается повышение концентрации в плазме крови на 2-3 мкг/мл, у детей – на 1-2 мкг/мл. Поэтому детям младшего возраста требуются несколько более высокие дозы, чем детям старшего возраста.

Терапевтические концентрации этосуксимида в плазме крови находятся в диапазоне от 40 до 100 мкг/мл. При концентрациях в плазме крови более 150 мкг/мл возможно развитие токсических эффектов.

Распределение

У детей при длительном применении этосуксимида в дозе 20 мг/кг концентрация в плазме крови возрастала почти до 50 мкг/мл. У взрослых эта концентрация достигалась при приеме этосуксимида в дозе 15 мг/кг.

Равновесное состояние, как ожидается, наступает через 8-10 дней после начала терапии. Имеются значительные межиндивидуальные различия концентраций в плазме крови при применении этосуксимида в одних и тех же дозах в виде пероральных лекарственных форм. Этосуксимид незначительно связывается с белками плазмы крови.

Этосуксимид обнаруживается в ликворе и в слюне в таких же концентрациях, как в плазме крови. Кажущийся объем распределения составляет 0,7 л/кг.

Этосуксимид проникает через плацентарный барьер, выделяется с грудным молоком (соотношение концентраций этосуксимида в плазме крови и в грудном молоке составляет 0,94 ± 0,06).

Метаболизм

Этосуксимид подвергается выраженному окислительному метаболизму в печени. Образуется несколько, по-видимому, фармакологически неактивных метаболитов. Основными образовавшимися метаболитами являются 2 диастереомера: 2-(1-гидроксиэтил)-2-метил-сукцинимид и 2-этил-2-метил-3-гидроксисукцинимид.

Выведение

У взрослых после приема этосуксимида внутрь в однократной дозе 13,1-18 мг/кг период полувыведения ($T_{1/2}$) из плазмы крови составлял 38,3-66,6 часов. У детей после приема внутрь этосуксимида в однократной дозе 500 мг $T_{1/2}$ составлял 25,7-35,9 часов.

Фармакологически неактивные метаболиты выводятся почками, частично в виде конъюгатов с глюкуроновой кислотой. В неизмененном виде почками выводится 10-20 %.

Показания к применению

- Приступы пикнолептических абсансов, а также сложные и атипичные судорожные припадки.

Примечание. Во избежание развития генерализованных тонико-клонических судорог, которые часто усугубляют течение сложных и атипичных судорожных припадков, можно использовать комбинацию этосуксимида с противосудорожными средствами (например, примидоном, фенобарбиталом). Дополнительную профилактику генерализованных тонико-клонических судорог можно проводить без исключения в случае приступов пикнолептических абсансов у детей школьного возраста.

- Миоклонико-астатические малые припадки (petit mal).
- Юношеские миоклонические припадки (импульсивные малые припадки).

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к компонентам препарата.
- Детский возраст до 6 лет (в связи с невозможностью точного дозирования данной лекарственной формы).

С осторожностью

- Указания в анамнезе на психические заболевания (риск развития соответствующих побочных эффектов – тревожные состояния, галлюцинаторные симптомы).
- Повышенный риск миелотоксичности.
- Печеночная и/или почечная недостаточность.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Специфическая эмбриопатия у детей, матери которых получали этосуксимид в качестве монотерапии, не выявлена.

На фоне применения противоэпилептических средств повышается риск пороков развития. При комбинированной терапии этот риск выше, поэтому при беременности рекомендуется проведение монотерапии.

Следует назначать минимальную эффективную дозу, контролирующую приступы, особенно между 20 и 40 днями беременности. Необходимо регулярно определять концентрацию этосуксимида в сыворотке крови матери.

В последнем триместре беременности женщина должна принимать препарат витамина K_1. Это предотвращает развитие у новорожденного дефицита витамина К, который может привести к кровотечениям.

Следует предупредить пациентку о необходимости немедленного обращения к врачу при наступлении беременности на фоне терапии.

Грудное вскармливание

На фоне лечения препаратом Этосуксимид-натив следует отказаться от грудного вскармливания, т.к. концентрация этосуксимида в грудном молоке может достигать до 94 % концентрации в плазме крови матери.

Способ применения и дозы

Разовые и суточные дозы

Доза препарата Этосуксимид-натив зависит от клинической картины заболевания, индивидуальной реакции пациента на лечение и переносимости. Лечение начинают с небольших начальных доз. Дозы постепенно повышают.

И у детей, и у взрослых лечение начинают с общей суточной дозы этосуксимида, находящейся в диапазоне от 5 до 10 мг/кг массы тела.

Общая суточная доза этосуксимида может повышаться на 5 мг/кг с интервалами от 4 до 7 дней (либо в зависимости от достижения равновесного состояния: 8-10 дней).

Для поддерживающей терапии обычно достаточно суточной дозы этосуксимида из расчета 20 мг/кг у детей и 15 мг/кг у взрослых.

Не следует превышать максимальную суточную дозу этосуксимида 40 мг/кг массы тела у детей и 30 мг/кг – у взрослых.

Суточную дозу принимают в 2-3 приема. В связи с длительным периодом полувыведения этосуксимида при хорошей его переносимости всю суточную дозу

можно принимать одномоментно.

Терапевтическая концентрация этосуксимида в плазме крови составляет 40-100 мкг/мл.

Примеры расчета суточной дозы для взрослых и детей старше 12 лет при поддерживающей дозе этосуксимида 15 мг/кг приведены в Таблице 1.

Таблица 1

Масса тела	Средняя суточная доза, мг (капс.)	Максимальная суточная доза, мг (капс.)
50 кг	750 (3)	1500 (6)
67 кг	1000 (4)	2000 (8)
83 кг	1250 (5)	2500 (10)

Примеры расчета суточной дозы для детей в возрасте до 12 лет при поддерживающей дозе этосуксимида 20 мг/кг приведены в Таблице 2.

Таблица 2

Масса тела	Средняя суточная доза, мг (капс.)	Максимальная суточная доза, мг (капс.)
13 кг	250 (1)	500 (2)
25 кг	500 (2)	1000 (4)
38 кг	750 (3)	1500 (6)
50 кг	1000 (4)	2000 (8)

Примечание: этосуксимид подвергается диализу. Поэтому у пациентов, находящихся на гемодиализе, требуется дополнительная доза или изменение режима дозирования. 39-52 % от введенной дозы этосуксимида удаляется в течение 4-часового периода гемодиализа.

Способ применения

Капсулы следует проглатывать целиком с достаточным количеством жидкости (например, стакан воды) во время или после пищи.

В основном противоэпилептическая терапия проводится длительно. Вопрос о коррекции, продолжительности и отмене терапии препаратом Этосуксимид-натив должен решать специалист с опытом лечения эпилепсии.

Уменьшение дозы этосуксимида, а также уменьшение дозы с последующей отменой препарата не следует предпринимать до тех пор, пока период, в течение которого не возникают судороги, не составит 2 или 3 года. Уменьшение дозы с целью отмены

препарата должно быть проведено в несколько этапов в течение периода от 1 до 2 лет. Для детей допускается «вырастать» из своей дозы (доза остается постоянной, в то время как масса тела увеличивается). Однако не должно отмечаться ухудшения показателей электроэнцефалограммы.

Побочное действие

Нежелательные реакции, представленные ниже, перечислены в соответствии с поражением органов и систем органов.

Дозозависимые нежелательные эффекты

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: тошнота, рвота, икота, боли в животе, диарея, запор.

Нарушения со стороны нервной системы: летаргия, синдром отмены, головная боль, головокружение.

Нарушения со стороны психики: тревога, депрессия, нарушения сна, снижение способности к концентрации внимания, галлюцинаторно-параноидные идеи.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: атаксия, дискинезии (наблюдаются в отдельных случаях в течение первых 12 часов лечения, исчезают после отмены этосуксимида и контролируются дифенгидрамином).

Общие расстройства и нарушения в месте введения: необычная усталость, потеря аппетита, уменьшение массы тела.

Нежелательные эффекты, не зависящие от дозы

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: лейкопения, эозинофилия, тромбоцитопения, агранулоцитоз, апластическая анемия, панцитопения.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: кожные аллергические реакции (такие как экзантема), синдром Стивенса-Джонсона.

Нарушения со стороны иммунной системы: системная красная волчанка.

Если любые из указанных в инструкции нежелательных реакций усугубляются или Вы заметили любые другие нежелательные реакции, не указанные в инструкции, **сообщите об этом врачу**.

Передозировка

Всякий раз, когда установлен диагноз передозировки, следует рассматривать возможность множественной интоксикации в результате приема нескольких лекарственных препаратов (например, при суицидальной попытке).

Симптомы передозировки значительно усиливаются под влиянием алкоголя и других средств, угнетающих деятельность ЦНС.

Симптомы интоксикации

Усталость, летаргия, депрессивные состояния и состояния ажитации, иногда раздражительность, а также другие дозозависимые нежелательные эффекты выражены наиболее сильно после передозировки.

Имеющиеся симптомы можно расценивать как передозировку, если концентрация этосуксимида в плазме крови составляет более 150 мкг/мл.

Лечение интоксикации

При выраженной передозировке в начале показано промывание желудка и введение активированного угля. Необходимо проведение реанимационных мероприятий для поддержания функций сердечно-сосудистой и дыхательной систем.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Этосуксимид обычно не вызывает изменений концентраций в плазме крови других противоэпилептических средств (например, примидона, фенобарбитала, фенитоина), т.к. не является индуктором ферментов. Однако в отдельных случаях возможно повышение концентрации фенитоина в плазме крови.

Прием карбамазепина приводит к повышению плазменного клиренса этосуксимида.

На фоне терапии вальпроевой кислотой возможно изменение концентрации этосуксимида в сыворотке крови.

Нельзя исключить, что при одновременном применении препаратов, оказывающих угнетающее влияние на деятельность ЦНС и препарата Этосуксимид-натив, усилятся их седативные эффекты.

Особые указания

Особое внимание следует уделять любым проявлениям миелотоксичности (например, повышение температуры тела, тонзиллит, аденоидит, а также склонность к кровоточивости); в таких случаях пациенту может потребоваться консультация врача. Для определения возможных миелотоксических эффектов следует периодически проводить анализ клеточного состава крови (вначале ежемесячно, а спустя 12 месяцев – с интервалом 6 месяцев). Если количество лейкоцитов менее 3500/мкл или количество гранулоцитов менее 25 %, показано уменьшение дозы препарата Этосуксимид-натив или его отмена. Также следует регулярно контролировать показатели функции печени и почек.

Риск возникновения дозозависимых нежелательных эффектов может быть уменьшен, если терапию начинают медленно, дозу повышают постепенно, и пациенты принимают этосуксимид во время или после еды.

Если развиваются дозозависимые обратимые побочные эффекты, препарат Этосуксимид-натив следует отменить; если лечение препаратом возобновляется, следует учитывать возможность их повторного возникновения.

При развитии дискинезий этосуксимид следует отменить. Кроме того, может потребоваться внутривенная инъекция дифенгидрамина.

Преимущественно у пациентов с указаниями в анамнезе на психические заболевания, возможно развитие соответствующих побочных эффектов со стороны психики (тревожные состояния, галлюцинаторные симптомы). У этой категории пациентов препарат Этосуксимид-натив следует применять с особой осторожностью.

При продолжительной терапии возможно уменьшение физической активности пациента и интереса к окружающему (например, у детей и подростков может наблюдаться ухудшение способности к обучению в школе).

При применении препарата Этосуксимид-натив следует избегать употребления алкоголя.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

Даже при применении препарата Этосуксимид-натив в соответствии с инструкцией, возможно изменение реактивности до такой степени, что способность к вождению и работе с механизмами нарушается. Это проявляется более сильно при одновременном приеме с алкоголем.

Поэтому пациентам, получающим этосуксимид, следует воздержаться от управления транспортными средствами и механизмами, а также от занятий другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций, по крайней мере, в течение фазы стабилизации. В каждом случае решение принимает лечащий врач, учитывая индивидуальную реакцию и соответствующую дозу.

Форма выпуска

Капсулы 250 мг.

По 100 капсул в банки из полиэтилентерефталата, укупоренных крышками из полиэтилена с кольцом контроля первого вскрытия или без него. На банки наклеивают этикетку.

По 1 банке вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

Условия хранения

В защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

По рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения/ Организация, принимающая претензии потребителей

ООО «Натива», Россия

Юридический адрес: 143402, Московская область, г. Красногорск, ул. Октябрьская, д. 13.

Тел.: (495) 644-00-59

Факс: (495) 302-16-43

e-mail: info@nativa.pro

www.nativa.pro

Производитель готовой лекарственной формы

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов» (РУДН), Россия

Юридический адрес: 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

Адрес производственной площадки: г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8, корп. 2

Упаковщик/ Фасовщик/ Выпускающий контроль качества

ООО «Натива», Россия

Адрес производственной площадки: Московская область, Красногорский район, с. Петрово-Дальнее.

Генеральный директор
ООО «Натива» А.А. Малин