

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Кеппра, 100 мг/мл, раствор для приема внутрь

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: леветирацетам.

В 1 мл раствора содержится 100,00 мг леветирацетама.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: метилпарагидроксибензоат, пропилпарагидроксибензоат, мальтитол, глицерол, натрий (см. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для приема внутрь

Прозрачная бесцветная или слегка желтоватая жидкость с характерным запахом.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

В качестве монотерапии при лечении:

- парциальных припадков с вторичной генерализацией или без таковой у взрослых и подростков с 16 лет с впервые диагностированной эпилепсией.

В составе дополнительной терапии при лечении:

- парциальных припадков с вторичной генерализацией или без таковой у взрослых и детей с 1 месяца с эпилепсией;
- миоклонических судорог у взрослых и подростков с 12 лет с ювенильной миоклонической эпилепсией;
- первично-генерализованных судорожных тонико-клонических припадков у взрослых и подростков с 12 лет с идиопатической генерализованной эпилепсией.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Парциальные припадки

Рекомендуемые дозы для монотерапии (у взрослых и подростков с 16 лет) и в составе дополнительной терапии совпадают и соответствуют указанным ниже.

Все показания к применению

Взрослым с 18 лет и подросткам (от 12 до 17 лет) с массой тела более 50 кг лечение следует начинать с суточной дозы 1000 мг, разделенной на 2 приема (по 500 мг 2 раза в сутки). Однако, по решению врача, исходя из требуемого противосудорожного эффекта и потенциального побочного действия, начальную дозу можно снизить до 250 мг два раза в сутки. Через две недели дозу можно повысить до 500 мг два раза в сутки.

В зависимости от клинической реакции и переносимости препарата суточная доза может быть увеличена до максимальной – 3000 мг (по 1500 мг 2 раза в сутки). Изменение дозы на 250 мг или 500 мг 2 раза в сутки может осуществляться каждые 2-4 недели.

Подросткам (от 12 до 17 лет) с массой тела менее 50 кг и детям старше 1 месяца

Врач должен выбрать наиболее подходящую форму выпуска и дозировку препарата в зависимости от необходимой дозы, массы тела и возраста пациента.

Прекращение терапии

В случае необходимости отмены препарата ее рекомендуется проводить постепенно (например, для взрослых и подростков с массой тела 50 кг и более: следует уменьшать дозу на 500 мг 2 раза в сутки каждые 2-4 недели; для младенцев в возрасте от 6 месяцев, детей и подростков с массой тела менее 50 кг: следует снижать дозу не более чем на 10 г/кг 2 раза в сутки каждые 2 недели; для младенцев в возрасте до 6 месяцев: дозу следует снижать не более чем на 7 мг/кг 2 раза в сутки каждые 2 недели).

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста (65 лет и старше)

Для пациентов пожилого возраста с нарушением функции почек рекомендуется коррекция дозы (см. подраздел «Пациенты с почечной недостаточностью» ниже).

Пациенты с почечной недостаточностью

Поскольку леветирацетам выводится из организма почками, при назначении препарата *пациентам с почечной недостаточностью и пациентам пожилого возраста (65 лет и старше)* дозу следует корректировать в зависимости от величины клиренса креатинина.

Клиренс креатинина (КК) для мужчин можно рассчитать, исходя из концентрации сывороточного креатинина, по следующей формуле:

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

Клиренс креатинина для женщин можно рассчитать, умножив полученное значение на коэффициент 0,85.

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

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

<i>Почечная недостаточность</i>	<i>КК (мл/мин/1.73 м²)</i>	<i>Режим дозирования</i>
Норма	≥ 80	от 500 до 1500 мг 2 раза в сутки
Легкая	50-79	от 500 до 1000 мг 2 раза в сутки
Умеренная	30-49	от 250 до 750 мг 2 раза в сутки
Тяжелая	< 30	от 250 до 500 мг 2 раза в сутки
Терминальная стадия (пациенты, находящиеся на диализе*)	---	от 500 до 1000 мг 1 раз в сутки**

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

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

Детям с почечной недостаточностью коррекцию дозы леветирацетама следует производить с учетом степени почечной недостаточности.

Клиренс креатинина (мл/мин/1,73 м²) может быть оценен на основании определения сывороточного креатинина (мг/дл) для подростков, детей и новорожденных, используя следующую формулу (формула Шварца):

$$\text{КК (мл/мин/1,73 м}^2\text{)} = \frac{\text{Рост (см)} \times k_s}{\text{КК}_{\text{сыворот}} \text{ (мг/дл)}}$$

$k_s=0,45$ для детей до 1 года; $k_s=0,55$ для детей до 13 лет и подростков женского пола, $k_s=0,7$ для подростков мужского пола.

Рекомендации для дозирования для новорожденных, детей и подростков массой тела менее 50 кг с нарушением функции почек.

Почечная недостаточность	КК (мл/мин/1,73 м ²)	Режим дозирования ⁽¹⁾	
		Возраст от 1 до 6 месяцев	Возраст от 6 до 23 месяцев
Норма	> 80	7-21 мг/кг (0,07-0,21 мл/кг) 2 раза в сутки	10-30 мг/кг (0,10-0,30 мл/кг) 2 раза в сутки
Легкая	50-79	7-14 мг/кг (0,07-0,14 мл/кг) 2 раза в сутки	10-20 мг/кг (0,10-0,20 мл/кг) 2 раза в сутки
Умеренная	30-49	3,5-10,5 мг/кг (0,035-0,105 мл/кг) 2 раза в сутки	5-15 мг/кг (0,05-0,15 мл/кг) 2 раза в сутки
Тяжелая	< 30	3,5-7 мг/кг (0,035-0,07 мл/кг) 2 раза в сутки	5-10 мг/кг (0,05-0,10 мл/кг) 2 раза в сутки
Терминальная стадия (пациенты, находящиеся на диализе)	---	7-14 мг/кг (0,07-0,14 мл/кг) 1 раз в сутки ^{(2) (4)}	10-20 мг/кг (0,10-0,20 мл/кг) 1 раз в сутки ^{(3) (5)}

(1) При дозах ниже 250 мг, при дозах, не кратных 250 мг, когда рекомендуемой дозы невозможно достичь благодаря приему нескольких таблеток, а также у пациентов,

которые не могут проглотить таблетки, следует применять раствор Кеппра для приема внутрь.

- (2) 10,5 мг/кг (0,105 мл/кг) рекомендованная нагрузочная доза в первые сутки лечения
- (3) 15 мг/кг (0,15 мл/кг) рекомендованная нагрузочная доза в первые сутки лечения
- (4) рекомендованная поддерживающая доза после диализа 3,5-7 мг/кг (0,035-0,07 мл/кг)
- (5) рекомендованная поддерживающая доза после диализа 5-10 мг/кг (0,05-0,10 мл/кг)

Пациенты с нарушением функции печени

Пациентам с нарушением функции печени легкой и средней степеней тяжести коррекции режима дозирования не требуется. У пациентов с тяжелым декомпенсированным нарушением функции печени и почечной недостаточностью степень снижения клиренса креатинина может не в полной мере отражать степень тяжести почечной недостаточности. В таких случаях при клиренсе креатинина < 60 мл/мин/1,73 м² рекомендуется снижение суточной дозы на 50 %.

Дети

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

У младенцев и детей в возрасте до 6 лет рекомендуется применение препарата Кеппра в форме раствора для приема внутрь. Кроме того, имеющиеся дозировки таблеток не подходят для начального лечения детей с массой тела до 25 кг, для пациентов, которые не могут проглотить таблетки или для применения доз, ниже 250 мг. Во всех вышеуказанных случаях следует применять Кеппра, раствор для приема внутрь.

Применение в режиме монотерапии

Безопасность и эффективность лекарственного препарата Кеппра у детей и подростков до 16 лет в режиме монотерапии не установлены.

Данные отсутствуют.

Подростки (в возрасте 16 и 17 лет) с массой тела 50 кг и более с парциальными припадками со вторичной генерализацией или без таковой с впервые диагностированной эпилепсией

Для получения информации, касающейся всех показаний к применению, смотри раздел

«Взрослым с 18 лет и подросткам (от 12 до 17 лет) с массой тела более 50 кг».

Дополнительная терапия детям в возрасте от 6 месяцев до 23 месяцев, детям в возрасте от 2 лет до 11 лет и подросткам от 12 лет до 17 лет с массой тела менее 50 кг

Лечение следует начинать с дозы 20 мг/кг массы тела, разделенной на 2 приема (по 10 мг/кг массы тела 2 раза в сутки).

В зависимости от клинической реакции и переносимости препарата суточная доза может быть увеличена на 10 мг/кг массы тела 2 раза в сутки каждые 2 недели до 30 мг/кг 2 раза в сутки. Изменение дозы на 20 мг/кг (по 10 мг/кг массы тела 2 раза в сутки) массы тела может осуществляться каждые 2 недели. Следует применять минимальную эффективную дозу для всех показаний.

Для всех показаний к применению у детей с массой тела 50 кг и более следует использовать такую же дозу, как и у взрослых.

Для получения информации, касающейся всех показаний к применению, см. выше раздел «Взрослым с 18 лет и подросткам (от 12 до 17 лет) с массой тела более 50 кг».

Рекомендуемые дозировки детям (с 6 месяцев) и подросткам:

Масса тела	Начальная доза 10 мг/кг, 2 раза в сутки	Максимальная доза 30 мг/кг, 2 раза в сутки
6 кг ⁽¹⁾	60 мг (0.6 мл) 2 раза в сутки	180 мг (1.8 мл) 2 раза в сутки
10 кг ⁽¹⁾	100 мг (1 мл) 2 раза в сутки	300 мг (3 мл) 2 раза в сутки
15 кг ⁽¹⁾	150 мг (1.5 мл) 2 раза в сутки	450 мг (4.5 мл) 2 раза в сутки
20 кг ⁽¹⁾	200 мг (2 мл) 2 раза в сутки	600 мг (6 мл) 2 раза в сутки
25 кг	250 мг 2 раза в сутки	750 мг 2 раза в сутки
От 50 кг ⁽²⁾	500 мг 2 раза в сутки	1500 мг 2 раза в сутки

⁽¹⁾ Детям с массой тела 25 кг или менее предпочтительно начинать лечение с приема раствора Кеппра 100 мг/мл внутрь.

⁽²⁾ Дозировка для детей и подростков с массой тела более 50 кг такая же, как и у взрослых.

Дополнительная терапия для детей в возрасте от 1 месяца до 6 месяцев

Начальная лечебная доза равна 7 мг/кг два раза в сутки.

В зависимости от клинической эффективности и переносимости, доза может быть увеличена на 7 мг/кг дважды в день каждые 2 недели до рекомендуемой дозы 21 мг/кг два раза в сутки. Изменение дозы не должно превышать плюс или минус 7 мг/кг два раза в сутки каждые две недели. Следует назначать минимальную эффективную дозу.

Лечение младенцев следует начинать с применения препарата Кеппра 100 мг/мл, раствор для приема внутрь.

Рекомендации по дозировке для детей в возрасте от 1 до 6 месяцев:

Масса тела	Начальная доза: 7 мг/кг два раза в сутки	Максимальная доза: 21 мг/кг два раза в сутки
4 кг	28 мг (0,3 мл) два раза в сутки	84 мг (0,85 мл) два раза в сутки
5 кг	35 мг (0,35 мл) два раза в сутки	105 мг (1,05 мл) два раза в сутки
7 кг	49 мг (0,5 мл) два раза в сутки	147 мг (1,5 мл) два раза в сутки

Способ применения

Внутрь, независимо от приема пищи.

Суточную дозу препарата делят на два приема в одинаковой дозе. После приема внутрь во рту может ощущаться горький привкус леветирацетама.

Дозирование раствора осуществляют с помощью мерных шприцов, входящих в комплект поставки препарата.

Имеются шприцы номинальной вместимостью:

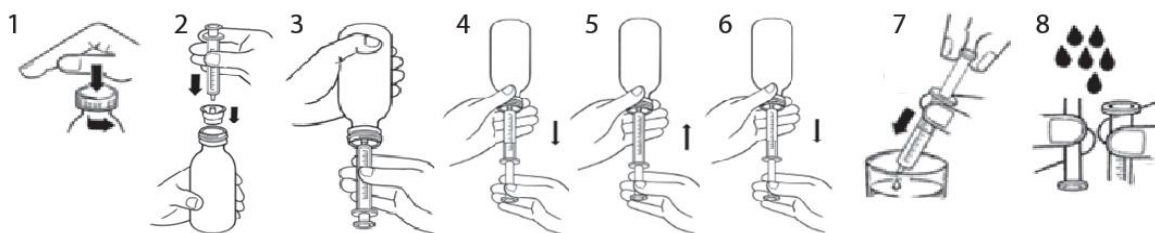
- 10 мл (соответствует 1000 мг леветирацетама) и с ценой деления 0,25 мл (соответствует 25 мг) для детей в возрасте 4 лет и старше, подростков и взрослых;
- 3 мл (соответствует 300 мг) с ценой деления 0,1 мл (соответствует 10 мг) для детей в возрасте от 6 месяцев до 4 лет;

- 1 мл (соответствует 100 мг) и ценой деления 0,05 мл (соответствует 5 мг) для детей в возрасте от 1 месяца до 6 месяцев.

Отмеренную дозу препарата разводят в стакане воды или детской бутылочке.

Инструкция по дозированию раствора с помощью мерного шприца:

- Откройте флакон: для этого нажмите на колпачок и поверните его против часовой стрелки (рисунок 1).
- Вставьте адаптер шприца в горлышко флакона, убедитесь в хорошей фиксации, затем возьмите шприц и поместите его в адаптер (рисунок 2).
- Переверните флакон вверх дном (рисунок 3).
- Наполните шприц небольшим количеством раствора, потянув поршень вниз (рисунок 4), затем нажмите на поршень вверх, для удаления пузырьков воздуха (рисунок 5).
- Заполните шприц раствором, потянув поршень до деления, соответствующего количеству миллилитров раствора назначенной врачом дозы (рисунок 6).
- Переверните флакон горлышком вверх и вытащите шприц из адаптера.
- Содержимое шприца введите в стакан с водой или детскую бутылочку, надавив на поршень до упора (рисунок 7).
- Выпейте полностью все содержимое стакана (или детской бутылочки).
- Промойте шприц водой (рисунок 8).
- Закройте флакон пластиковой крышкой.



4.3. Противопоказания

- повышенная чувствительность к леветирацетаму или другим производным пирролидона, а также к любым компонентам препарата;
- детский возраст до 1 месяца (безопасность и эффективность не установлены).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при приеме

С осторожностью

- пациенты пожилого возраста (старше 65 лет)
- заболевания печени в стадии декомпенсации
- почечная недостаточность.

Особые указания

Нарушение функции почек

Пациентам с заболеваниями почек и декомпенсированными заболеваниями печени рекомендуется исследование функции почек перед началом лечения. При нарушении функции почек может потребоваться коррекция дозы (смотри раздел 4.2.).

Острое поражение почек

В очень редких случаях применение леветирацетама сопровождалось острым поражением почек, время до начала развития которого колебалось от нескольких дней до нескольких месяцев.

Количество форменных элементов крови

Редкие случаи уменьшения количества форменных элементов крови (нейтропения, агранулоцитоз, лейкопения, тромбоцитопения и панцитопения) были описаны в связи с применением леветирацетама, как правило, в начале терапии. Анализ крови, с подсчетом форменных элементов, рекомендован пациентам, у которых возникает сильная слабость, гипертермия, рецидивирующие инфекции или нарушения свертывания крови (смотри раздел 4.8.).

Суицид

При лечении противосудорожными средствами, в том числе леветирацетамом, поступали сообщения о случаях суицида, попытках суицида, суицидальных мыслях и суицидальном поведении. В метаанализе рандомизированных плацебо-контролируемых исследований противосудорожных средств было выявлено небольшое повышение риска развития суицидальных мыслей и поведения. Механизм возникновения такого риска не известен.

Таким образом, при лечении леветирацетамом следует проверять наличие признаков депрессии и (или) суицидальных мыслей и поведения и, при необходимости, проводить надлежащее лечение. Пациентов (и лиц, ухаживающих за пациентами) необходимо

предупредить о том, что в случае появления признаков депрессии и (или) суицидальных мыслей или поведения, им следует обратиться за медицинской помощью.

Ненормальное и агрессивное поведение

Леветирацетам может вызывать психотические симптомы и поведенческие нарушения, включая раздражительность и агрессивность. Пациенты, получающие леветирацетам, должны регулярно наблюдаться на предмет выявления развития определенных психических симптомов, указывающих на важные изменения настроения и/или личности. Если такое поведение замечено, следует рассмотреть возможность коррективы лечения или постепенное прекращение лечения. Если рассматривается прекращение терапии леветирацетамом, пожалуйста, обратитесь к разделу 4.2.

Нарастание выраженности судорог

Как и другие противоэпилептические препараты, леветирацетам в редких случаях может увеличивать частоту или тяжесть припадков. Об этом парадоксальном эффекте чаще всего сообщалось в течение первого месяца после начала приема леветирацетама или увеличения дозы, эффект был обратимым после отмены препарата или снижения дозы. Пациентам следует немедленно проконсультироваться со своим врачом в случае ухудшения течения заболевания.

Сообщалось о недостаточной эффективности или ухудшении течения судорожных припадков у пациентов с эпилепсией, связанной с мутациями альфа-субъединицы потенциалзависимых натриевых каналов 8 типа (SCN8A).

Удлинение интервала QT на электрокардиограмме

В рамках пострегистрационного надзора наблюдались редкие случаи удлинения интервала QT на ЭКГ. Леветирацетам следует применять с осторожностью пациентам с удлинением интервала QTc, пациентам, принимающим препараты, влияющие на интервал QTc или пациентам, с уже имеющимся соответствующим заболеванием сердца или электролитным дисбалансом.

Дети

Имеющиеся данные о применении леветирацетама у детей указывают на отсутствие влияния данного препарата на рост и половое созревание. Тем не менее, долгосрочные эффекты на способность к обучению, умственные способности, рост, эндокринную

функцию, половое созревание и детородный потенциал детей остаются неизвестными.

Нарушения со стороны иммунной системы (DRESS-синдром)

Противосудорожный препарат леветирацетам может вызывать редкую серьезную нежелательную реакцию - лекарственную сыпь с эозинофилией и системными симптомами (DRESS), которая может быть опасной для жизни, если ее быстро не диагностировать и не приступить к лечению. Она может начаться с сыпи, может быстро прогрессировать, приводя к повреждению внутренних органов, что требует госпитализации и может закончиться смертью пациента. DRESS-синдром может проявляться лихорадкой, сыпью, увеличением лимфатических узлов или повреждением внутренних органов, включая печень, почки, легкие, сердце или поджелудочную железу. Ранние симптомы DRESS, такие как лихорадка или увеличенные лимфатические узлы, могут присутствовать даже тогда, когда сыпь еще не видна. Это отличает его от других серьезных кожных реакций, таких как синдром Стивенса-Джонсона (ССД) и токсический эпидермальный некролиз (ТЭН), которые могут развиваться при приеме антиконвульсантов, при развитии этих состояний сыпь появляется достаточно рано. Пациентам не следует прекращать прием леветирацетама без консультации с лечащим врачом. Внезапное прекращение приема этих препаратов может привести к снижению контроля над эпилептическими припадками. Важно немедленно обратиться за медицинской помощью в случае подозрения на развитие DRESS-синдрома. Пациенты, у которых появляются любые необычные симптомы или реакции, включая сыпь, в любое время на протяжении приема леветирацетама, должны немедленно обратиться в отделение неотложной помощи. Обращение за медицинской помощью необходимо при развитии таких симптомов, как лихорадка, увеличенные лимфатические узлы, боль в горле, кожная сыпь, отек лица или глаз, болезненные язвы во рту или вокруг глаз, проблемы с глотанием или дыханием, пожелтение кожи или склер глаз, необычные синяки или кровотечения, сильная усталость или слабость, одышка или непереносимость физических нагрузок, сильная мышечная боль. Лихорадка с сыпью и увеличенные лимфатические узлы или отек лица - частые проявления DRESS, но у некоторых пациентов сыпь может отсутствовать. DRESS синдром обычно развивается через 2-3 недели. Могут отмечаться: кожная реакция (может и отсутствовать) (например, генерализованная сыпь или эксфолиативный дерматит), эозинофилия, лихорадка, лимфаденопатия, одно или несколько системных осложнений, такие как гепатит,

миокардит, перикардит, панкреатит, нефрит и пневмонит. DRESS синдром также необходимо правильно дифференцировать с другими серьезными кожными реакциями. Медицинским работникам следует знать, что быстрое распознавание и раннее лечение DRESS важны для благоприятного исхода и снижения смертности.

Вспомогательные вещества

Препарат содержит метилпарагидроксибензоат и пропилпарагидроксибензоат, которые могут вызывать аллергические реакции (в том числе, отсроченные).

Препарат содержит мальтитол, пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью фруктозы не следует принимать этот препарат, может оказывать слабое слабительное действие. Мальтит (изомальтитол) содержит 2,3 ккал/г препарата.

Препарат содержит глицерол, может вызывать головную боль, расстройство желудка и диарею (понос).

Препарат содержит менее 1 ммоль (или 23 мг) натрия на 10 мл, то есть практически не содержит натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Противоэпилептические препараты

Леветирацетам не влияет на концентрацию в плазме противоэпилептических препаратов (фенитоина, карбамазепина, вальпроевой кислоты, фенобарбитала, ламотриджина, габапентина и примидона) и эти противоэпилептические препараты не влияют на концентрацию леветирацетама.

Данные о клинически значимых взаимодействиях с другими лекарственными средствами у пациентов детского возраста, как и у взрослых, получавших леветирацетам в дозе до 60 мг/кг/сутки отсутствуют.

Ретроспективная оценка фармакокинетического взаимодействия у детей и подростков с эпилепсией (от 4 до 17 лет) подтвердила, что дополнительная терапия с пероральным применением леветирацетама не влияла на равновесные сывороточные концентрации одновременно применяемых карбамазепина и вальпроата. Однако данные свидетельствуют, что клиренс леветирацетама на 20 % выше у детей, принимающих фермент-индуцирующие противосудорожные средства. Коррекции дозы не требуется.

Пробенецид

Пробенецид (500 мг 4 раза в день), препарат, блокирующий секрецию почечных канальцев, подавляет почечный клиренс основного метаболита, но не самого леветирацетама. Тем не менее, концентрация данного метаболита остается низкой.

Метотрексат

При одновременном применении леветирацетама и метотрексата было отмечено, что клиренс метотрексата снижается, что в свою очередь, приводит к повышению концентрации метотрексата в крови до потенциально токсических уровней или продлению периода поддержания такой концентрации. У пациентов, получающих оба лекарственных препарата, следует контролировать уровень метотрексата и леветирацетама в плазме крови.

Противозачаточные препараты и другие фармакокинетические взаимодействия

Леветирацетам в суточной дозе 1000 мг не изменяет фармакокинетику пероральных противозачаточных средств (этинилэстрадиола и левоноргестрела); эндокринные показатели (уровни лютеинизирующего гормона и прогестерона) не менялись. Леветирацетам в суточной дозе 2000 мг не оказывал влияния на фармакокинетику дигоксина и варфарина, значения протромбинового времени оставались неизменными. Диоксин, пероральные противозачаточные средства и варфарин, в свою очередь, не влияют на фармакокинетику леветирацетама при одновременном применении.

Слабительные средства

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

Прием пищи и алкоголь

Полнота всасывания леветирацетама не изменяется под воздействием пищи, при этом скорость всасывания несколько снижается.

Данных по взаимодействию леветирацетама с алкоголем нет.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины детородного возраста

Женщины детородного возраста должны получить консультацию специалиста. В случае, когда женщина планирует забеременеть, целесообразность применения леветирацетама следует рассмотреть повторно. Как и в случае применения других противоэпилептических препаратов, следует избегать внезапного прекращения приема леветирацетама, поскольку это может привести к эпилептическим припадкам, которые могут иметь серьезные последствия для женщины и нерожденного ребенка. По мере возможности, предпочтение следует отдавать монотерапии, потому что терапия несколькими противоэпилептическими препаратами, в сравнении с монотерапией, может быть связана с повышенным риском врожденных пороков развития.

Беременность

Анализ значительного объема данных пострегистрационных исследований у беременных женщин, получавших монотерапию леветирацетамом (более 1800 женщин, среди которых более 1500 получали препарат в течение 1-го триместра беременности), не подтвердил увеличение риска тяжелых аномалий развития. Имеются только ограниченные данные о неврологическом развитии детей, чьи матери получали монотерапию препаратом Кеппра во время беременности. Тем не менее, текущие эпидемиологические исследования (с участием около 100 детей) не предполагают повышенного риска нарушения или задержек нервно-психического развития.

Леветирацетам можно применять во время беременности, если после тщательной оценки его применение признается клинически необходимым. В этом случае рекомендуется применять минимальную эффективную дозу.

Физиологические изменения в организме женщины во время беременности могут влиять на концентрацию леветирацетама в плазме. Во время беременности отмечено снижение концентрации леветирацетама в плазме. Это снижение более выражено в третьем триместре (до 60 % от базовой концентрации в течение третьего триместра). Лечение леветирацетамом беременных следует проводить под особым контролем.

Лактация

Леветирацетам выделяется с грудным молоком, поэтому грудное вскармливание при лечении препаратом не рекомендуется.

Однако, если лечение леветирацетамом необходимо в период кормления, соотношение риск/польза лечения должно быть тщательно взвешено относительно важности кормления.

Фертильность

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

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Лекарственный препарат Кеппра может ухудшить способность управлять транспортными средствами и работать с любыми инструментами или механизмами, так как он может вызвать сонливость. Это более вероятно в начале лечения или после повышения дозы. Следует воздерживаться от управления транспортными средствами и работы с механизмами до тех пор, пока не будет установлено, что ваша способность заниматься такой деятельностью не нарушена.

Эпилепсия включена в Перечень медицинских противопоказаний к управлению транспортным средством в соответствии с Постановлением Правительства Российской Федерации от 29.12.2014 № 1604 «О перечнях медицинских противопоказаний, медицинских показаний и медицинских ограничений к управлению транспортным средством».

4.8. Нежелательные реакции

Представленный ниже профиль нежелательных явлений основан на анализе результатов плацебо-контролируемых исследований, а также опыте постмаркетингового применения леветирацетама. Самые частые нежелательные реакции были назофарингит, сонливость, головная боль, утомляемость и головокружение. Профиль безопасности леветирацетама в целом сходен для различных возрастных групп взрослых и детей.

Нежелательные реакции перечислены ниже по системам и органам и частоте возникновения: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); редко ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$) и очень редко ($< 1/10\,000$).

Органы, системы	Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Частота неизвестна
Инфекционные и паразитарные заболевания	назофарингит			инфекции	

Органы, системы	Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Частота неизвестна
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы			тромбоцитопения, лейкопения	панцитопения, агранулоцитоз, нейтропения	
Нарушения со стороны иммунной системы				лекарственная реакция с эозинофилией и системными проявлениями (<i>DRESS</i> -синдром), гиперчувствительность (включая ангионевротический отек и анафилаксию)	
Нарушения со стороны обмена веществ и питания		анорексия	увеличение массы тела, снижение массы тела	гипонатриемия	
Нарушения психики		депрессия, враждебность/агрессивность, тревога, бессонница, нервозность/раздражительность	попытки суицида, суицидальные намерения, психотические расстройства, поведенческие расстройства, аномальное повеление, галлюцинации, гневливость, спутанность сознания, панические атаки, эмоциональная лабильность/переменчивость настроения, возбуждение	суицид, расстройство личности, нарушение мышления, бред	обсессивно-компульсивное расстройство*
Нарушения со стороны	сонливость, головная боль	судороги, нарушение	амнезия, ухудшение	хореоатетоз, дискинезия,	

Органы, системы	Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Частота неизвестна
нервной системы		равновесия, головокружение, летаргия, тремор	памяти, нарушение координации/атаксия, парестезии, снижение концентрации внимания	гиперкинезия, нарушение походки, энцефалопатия, аггравация судорог, злокачественный нейролептический синдром*	
Нарушения со стороны органа зрения			диплопия, нечеткость зрения		
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения		вертиго			
Нарушения со стороны сердца				Удлинение интервала QT на электрокардиограмме	
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:		кашель			
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта		боль в животе, диарея, диспепсия, рвота, тошнота		панкреатит	
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей			изменение функциональных проб печени	печеночная недостаточность, гепатит	
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:				острая почечная недостаточность	

Органы, системы	Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Частота неизвестна
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		сыпь	алопеция, экзема, зуд	токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, многоформная эритема	
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани			мышечная слабость, миалгия	рабдомиолиз и увеличение уровня креатинфосфокиназы в крови*	
Общие расстройства		астения/усталость			
Травмы, интоксикации и осложнения манипуляций			случайные повреждения		

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

**В ходе пострегистрационного надзора наблюдались редкие случаи развития обсессивно-компульсивного расстройства (ОКР) у пациентов с сопутствующим ОКР или психическими расстройствами в анамнезе.

Описание отдельных нежелательных реакций

Риск анорексии выше при одновременном применении леветирацетама и топирамата.

В ряде случаев наблюдалось восстановление волосяного покрова после отмены леветирацетама.

В некоторых случаях панцитопении регистрировалось угнетение костного мозга.

Случаи энцефалопатии обычно возникали в начале лечения (от нескольких дней до нескольких месяцев) и были обратимыми после прекращения лечения.

Дети

В плацебо-контролируемых и открытых расширенных исследованиях лечение леветирацетамом получали 190 пациентов в возрасте от 1 месяца до 4 лет. Шестьдесят из них получали леветирацетам в плацебо-контролируемых исследованиях. В плацебо-контролируемых и открытых расширенных исследованиях лечение леветирацетамом получили 645 пациентов в возрасте от 4 до 16 лет. 233 из них получали леветирацетам

в плацебо-контролируемых исследованиях. Данные для обеих возрастных групп дополнены результатами применения леветирацетама в пострегистрационный период. Кроме того, в пострегистрационном исследовании безопасности леветирацетам получал 101 грудной ребенок в возрасте младше 12 месяцев. Не было выявлено никаких новых угроз со стороны безопасности, связанных с применением леветирацетама у грудных детей с эпилепсией в возрасте младше 12 месяцев.

Профиль безопасности леветирацетама в целом сопоставим для разных возрастных групп и утвержденных показаний к применению при эпилепсии. Профиль безопасности у детей в плацебо-контролируемых клинических исследованиях был сопоставим с профилем безопасности леветирацетама у взрослых, за исключением отклонений поведения и психических нарушений, которые чаще наблюдались у детей, чем у взрослых. У детей и подростков в возрасте от 4 до 16 лет по сравнению с другими возрастными группами и профилем безопасности в целом чаще регистрировались следующие нежелательные реакции: рвота (очень часто, 11,2 %), возбуждение (часто, 3,4 %), переменчивость настроения (часто, 2,1 %), эмоциональная лабильность (часто, 1,7 %), агрессивность (часто, 8,2%), поведенческие расстройства (часто, 5,6 %) и летаргия (часто, 3,9 %). У детей в возрасте от 1 месяца до 4 лет по сравнению с другими возрастными группами и профилем безопасности в целом чаще регистрировали следующие нежелательные реакции: раздражительность (очень часто, 11,7 %) и нарушение координации (часто, 3,3 %).

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, по оценке профиля безопасности у детей оценивались когнитивные и нейропсихологические эффекты препарата Кеппра у детей в возрасте от 4 до 16 лет с парциальными припадками. По результатам исследования было сделано заключение, что препарат Кеппра не отличался от плацебо (не уступал 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. В результате анализа поведенческого и эмоционального статуса при помощи прошедшего валидацию инструмента - опросника Аченбаха (Achenbach) было выявлено агрессивное поведение в группе пациентов, принимающих препарат Кеппра. Однако, пациенты, принимавшие препарат Кеппра в ходе долгосрочного наблюдения в открытой фазе исследования, не демонстрировали ухудшения поведенческого и эмоционального статуса, в частности, показатели агрессивного поведения не ухудшались по сравнению с исходным уровнем.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза–риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация:

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор).

109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Тел.: +7 (800) 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

www.roszdravnadzor.gov.ru

4.9. Передозировка

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

Лечение: Специфического антидота для леветирацетама нет. Лечение передозировки симптоматическое и может включать гемодиализ. Эффективность выведения при гемодиализе для леветирацетама составляет 60 %, для его первичного метаболита – 74 %.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противоэпилептические средства; другие противоэпилептические средства.

Код АТХ: N03AX14.

Леветирацетам – активное вещество препарата Кеппра – является производным пирролидона (S-энантиомер α -этил-2-оксо-1-пирролидин-ацетамида), по химической структуре отличается от известных противоэпилептических лекарственных средств.

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 нейротрансмиссию.

Исследования *in vitro* показали, что леветирацетам влияет на внутринейрональную концентрацию ионов Ca^{2+} , частично тормозя ток Ca^{2+} через каналы N-типа и снижая высвобождение кальция из внутринейрональных депо. Кроме того, леветирацетам частично восстанавливает токи через ГАМК и глицин-зависимые каналы, сниженные цинком и β -карболинами. Также в исследованиях *in vitro* было определено, что леветирацетам связывается со специфическими участками в тканях головного мозга грызунов. Место связывания представляет собой белок 2A синаптических везикул, который предположительно участвует в слиянии везикул и экзоцитозе нейротрансмиттеров. Леветирацетам и связанные аналоги различаются сродством связывания с белком 2A синаптических везикул, которое коррелирует со степенью противоэпилептической защиты в аудиогенной модели эпилепсии у мышей. Этот факт позволяет предположить, что взаимодействие между леветирацетамом и белком 2A синаптических везикул очевидно вносит вклад в противосудорожный механизм действия препарата.

Фармакодинамические эффекты

Леветирацетам обеспечивает защиту от судорог в широком спектре модели парциальных и первично-генерализованных припадков у животных, не вызывая проконвульсивного эффекта. Основной метаболит леветирацетама не активен.

У людей активность леветирацетама в отношении эпилепсии и с парциальными, и с генерализованными припадками (эпилептиформных разрядов/ фотопароксизмальной реакции) подтверждает его широкий фармакологический профиль.

Клиническая эффективность и безопасность

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

У взрослых эффективность леветирацетама была показана в 3-х 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 мг, 2000 мг или 3000 мг в два приема в течение 12-14 недель было 27,7 %, 31,6 % и 41,3 % соответственно и 12,6 % у пациентов, принимавших плацебо.

Дети

Эффективность леветирацетама у пациентов в возрасте от 4 до 16 лет была установлена при проведении двойного слепого плацебо-контролируемого исследования длительностью 14 недель, включавшего 198 пациентов. Доза леветирацетама составляла 60 мг/кг/сутки в два 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 6 месяцев, по крайней мере, и 7,2 % - в течение одного года, по крайней мере.

Эффективность леветирацетама у пациентов в возрасте от одного месяца 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 одного до 6 месяцев составляла 20 мг/кг/сутки в два приема с последующим титрованием до 40 мг/кг/сутки, для младенцев и детей от 6 месяцев до 4 лет – 25 мг/кг/сутки в два приема с последующим титрованием до 50 мг/кг/сутки.

При первоначальной оценке эффективности определялся коэффициент респондеров (процент пациентов с уменьшением частоты парциальных припадков в сутки относительно исходного уровня на 50 % и более) с применением метода слепого контроля при проведении 48-часовой видео электроэнцефалографии. Показатель эффективности основан на анализе 109 пациентов, которым проводилась электроэнцефалография в течение 24 часов, по крайней мере. Респондерами оказались 43,6 % пациентов, принимавших леветирацетам и 19,6 % пациентов, принимавших плацебо. На протяжении длительного лечения 8,6 % пациентов не имели припадков в течение 6 месяцев, по крайней мере, и 7,8 % в течение 1 года, по крайней мере.

В плацебо контролируемых клинических исследованиях принимали участие 35 грудных детей младше 1 года с парциальными припадками, из которых только 13 были в возрасте < 6 месяцев.

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 или недавно диагностированной эпилепсией с неспровоцированными парциальными припадками или генерализованными тонико-клоническими припадками. Пациенты были выбраны случайным образом для лечения карбамазепином с регулируемым высвобождением в дозе 400-200 мг/сутки или леветирацетамом в дозе 1000-3000 мг/сутки. Продолжительность лечения составляла до 121 недели в зависимости от ответа.

Отсутствие припадков в течение 6 месяцев было отмечено у 73 % пациентов, принимающих леветирацетам и 72,8 % пациентов, принимающих карбамазепин с регулируемым высвобождением. Согласованное абсолютное различие между курсами лечения составляло 0,2 % (95 % доверительный интервал-7,8 8,2). Более половины пациентов не имели припадков в течение 12 месяцев (56,6 % пациентов на леветирацетаме и 58,5 % на карбамазепине с регулируемым высвобождением соответственно).

При проведении исследования в клинической практике сопутствующие противосудорожные препараты могли быть отменены для 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 недель 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/сутки в два 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 длительного лечения 28,6 % пациентов не имели миоклонических судорог в течение 6 месяцев, по крайней мере и 21 % пациентов

в течение одного года, по крайней мере.

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-клоническими 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/сутки для взрослых и подростков или 60 мг/кг/сутки для детей в два 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 длительного лечения 47,4 % пациентов не имели тонико-клонических припадков в течение 6 месяцев, по крайней мере, и 31,5 % пациентов не имели тонико-клонических припадков в течение одного года, по крайней мере.

5.2. Фармакокинетические свойства

Леветирацетам обладает высокой растворимостью и проницаемостью. Фармакокинетический профиль линейный с низкой вариабельностью и сопоставим у здоровых добровольцев и больных эпилепсией. После повторного введения изменения клиренса не наблюдалось.

Не наблюдалось зависимости фармакокинетики от пола, расы и времени суток.

Всасывание происходит полностью и носит линейный характер, благодаря чему концентрация в плазме может быть предсказана, исходя из принятой дозы леветирацетама, выраженной в мг/кг массы тела.

У взрослых и детей наблюдалось значимое соответствие между концентрацией в слюне и концентрацией в плазме (соотношение концентрации слюна/плазма варьировалось от 1 до 1,7 для таблеток и аналогично через 4 часа после приема внутрь для раствора).

Абсорбция

После приема внутрь леветирацетам хорошо абсорбируется из желудочно-кишечного тракта. Степень всасывания не зависит от дозы и времени приема пищи. Биодоступность составляет примерно 100 %. Максимальная концентрация в плазме ($C_{\max}$) достигается через 1,3 ч после перорального приема леветирацетама в дозе 1000 мг и при однократном приеме составляет 31 мкг/мл, после повторного приема (2 раза в сутки) – 43 мкг/мл.

Распределение

Связывание леветирацетама и его основного метаболита с белками плазмы составляет менее 10 %. Объем распределения (V_d) составляет примерно 0,5-0,7 л/кг.

Биотрансформация

Леветирацетам неактивно метаболизируется в человеческом организме. Главный путь метаболизма (24 % от дозы) происходит путем ферментативного гидролиза ацетамидной группы. Образование первичного фармакологически неактивного метаболита (ucb L057) происходит без участия цитохрома P_{450} печени. Гидролиз ацетамидной группы был минимальным для большого количества тканей, включая клетки крови.

Определено также два второстепенных метаболита. Первый получен путем гидроксилирования пирролидинового цикла (1,6 % от дозы) и второй - путем открытия пирролидинового цикла (0,9 % от дозы). Другие найденные компоненты составляют 0,6 % от дозы.

Леветирацетам не влияет на ферментативную активность гепатоцитов. В условиях *in vitro* леветирацетам и его основной метаболит не ингибировали основные изоферменты цитохрома P_{450} (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 и 1A2), а также активность глюкуронил-трансферазы (UGT1A1 и UGT1A6) и эпоксид-гидроксилазы. Леветирацетам не влиял также на глюкуронирование вальпроевой кислоты *in vitro*.

В культуре человеческих гепатоцитов леветирацетам не влияет или очень мало влияет на ферментативную активность гепатоцитов CYP1A2, SULT1E1 и UGT1A1. Леветирацетам вызывает незначительную индукцию CYP2B6 и CYP3A4.

Элиминация

Большая часть препарата (95 %) выводится почками (около 93 % выводится в течение 48 часов). На долю общей экскреции леветирацетама и его основного метаболита приходилось 66 % и 24 % от дозы соответственно. Почечный клиренс леветирацетама и ucb L057 составил 0,6 и 4,2 мл/мин/кг соответственно. Это свидетельствует о том, что леветирацетам выводится путем клубочковой фильтрации с последующей канальцевой реабсорбцией, а также что первичный метаболит препарата выводится путем активной канальцевой секреции в дополнение к клубочковой фильтрации. Выведение

леветирацетама коррелирует с клиренсом креатинина.

Выведение с фекалиями составляет 0,3 % от дозы.

Средняя величина общего клиренса составляет 0,96 мл/мин/кг.

Период полувыведения ($T_{1/2}$) из плазмы крови взрослого человека составляет 7 ± 1 ч и не зависит от способа введения и режима дозирования или повторного введения.

У пациентов пожилого возраста $T_{1/2}$ увеличивается на 40 % и составляет 10-11 ч, что связано с нарушением функции почек у этой категории людей.

У пациентов с нарушением функции почек клиренс леветирацетама и его первичного метаболита коррелирует с клиренсом креатинина. Поэтому пациентам с почечной недостаточностью рекомендуется подбор дозы в зависимости от клиренса креатинина и степени почечной недостаточности. В терминальной стадии почечной недостаточности у взрослых пациентов $T_{1/2}$ составляет 25 часов в период между сеансами диализа и 3,1 часа во время диализа. В течение 4-часового сеанса диализа удаляется до 51 % леветирацетама.

У пациентов с нарушением функции печени легкой и средней степеней тяжести значимых изменений клиренса леветирацетама не происходит. У большинства пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени при сопутствующей почечной недостаточности клиренс леветирацетама снижается более чем на 50 %.

Дети от 4 до 12 лет

$T_{1/2}$ у детей в возрасте 4-12 лет после однократного перорального введения препарата в дозе 20 мг/кг массы тела составляет 6 часов. Общий клиренс леветирацетама у детей 4-12 лет примерно на 30 % выше по сравнению со взрослыми и находится в прямой зависимости от массы тела.

После повторного перорального введения в дозе 20-60 мг/кг массы тела детям 4-12 лет максимальная плазменная концентрация достигается через 0,5-1,0 часа и увеличивается линейно и пропорционально дозе. Средняя величина общего клиренса составляет 1,1 мл/мин/кг.

Дети от 1 месяца до 4 лет

$T_{1/2}$ у детей в возрасте от 1 месяца до 4 лет после однократного перорального введения 20 мг/кг массы тела раствора для приема внутрь в концентрации 100 мг/мл составляет 5,3 часа. Максимальная плазменная концентрация достигается примерно через 1 час после приема препарата. Средняя величина общего клиренса составляет 1,5 мл/мин/кг.

При проведении популяционного фармакокинетического анализа у пациентов в возрасте от 1 месяца до 16 лет показано, что клиренс и наблюдаемый объем распределения имели

значимую зависимость по отношению к массе тела (клиренс увеличивался прямо пропорционально с увеличением массы тела). Возраст также влиял на оба параметра. Этот эффект был более явным для пациентов раннего возраста и убывал с увеличением возраста, становясь незначительным к 4 годам.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Натрия цитрат

Лимонной кислоты моногидрат

Метилпарагидроксибензоат

Пропилпарагидроксибензоат

Аммония глицирризинат

Глицерол 85 %

Мальтитол

Ацесульфам калия

Ароматизатор виноградный 501040А

Вода очищенная

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

Срок годности после первого вскрытия 7 месяцев.

Не применять по истечении срока годности.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

При температуре не выше 30 °С, в защищенном от света месте.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

Раствор для приема внутрь, 100 мг/мл.

По 300 мл раствора во флаконы темного стекла (тип III, Евр. Ф.) с навинчивающейся крышкой из белого полипропилена с «защитой от детей». По 1 флакону в комплекте с мерным шприцем (полиэтилен/полистирол) вместе с инструкцией по применению

в картонной пачке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЮСБ Фарма СА, Аллее де ла Решерш 60, В-1070 Брюссель – БЕЛЬГИЯ.

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Вопросы и претензии потребителей направлять по адресу:

ООО «ЮСБ Фарма», Москва, 1-ый Красногвардейский проезд, стр.15, Бизнес-центр
«Меркурий Сити»

Тел.: (495) 644 - 3322;

факс: (495) 644 - 3329.

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Кеппра доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <https://eec.eaeunion.org>.