

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Кеппра, 100 мг/мл, концентрат для приготовления раствора для инфузий

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: леветирацетам.

Каждый мл концентрата для приготовления раствора для инфузий содержит 100 мг леветирацетама.

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

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Концентрат для приготовления раствора для инфузий.

Прозрачный, бесцветный раствор.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

Препарат Кеппра показан к применению у взрослых и подростков в возрасте от 16 лет с впервые диагностированной эпилепсией в качестве монотерапии при лечении парциальных припадков с вторичной генерализацией или без таковой.

Препарат Кеппра показан к применению в качестве дополнительной терапии при лечении:

- парциальных припадков с вторичной генерализацией или без таковой у взрослых и детей в возрасте от 4 лет с эпилепсией;
- миоклонических судорог у взрослых и подростков в возрасте от 12 лет с ювенильной миоклонической эпилепсией;
- первично-генерализованных судорожных тонико-клонических припадков у взрослых и подростков в возрасте от 12 лет с идиопатической генерализованной эпилепсией.

Данная лекарственная форма может использоваться в качестве временной альтернативы при невозможности приема пероральных форм препарата.

4.2 Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Парциальные припадки

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

Все показания к применению

Взрослые (в возрасте от 18 лет) и подростки (в возрасте от 12 до 17 лет) с массой тела более 50 кг

Лечение следует начинать с дозы 500 мг 2 раза в сутки. Эту дозу можно использовать с первого дня лечения. Однако по решению врача исходя из требуемого противосудорожного эффекта и потенциального побочного действия начальную дозу можно снизить до 250 мг 2 раза в сутки. Через две недели дозу можно повысить до 500 мг 2 раза в сутки. В зависимости от клинической реакции и переносимости препарата суточная доза может быть увеличена до максимальной 1500 мг 2 раза в сутки. Изменение (увеличение или снижение) дозы на 250 мг или 500 мг 2 раза в сутки может осуществляться каждые 2–4 недели.

Длительность терапии

Клинический опыт инфузионного применения леветирацетама в период, превышающий 4 дня, отсутствует.

Прекращение терапии

При необходимости прекращения терапии его проводят постепенно (*например*, у взрослых и подростков с массой тела более 50 кг дозу снижают на 500 мг 2 раза в сутки каждые 2–

Особые группы пациентов

Лица пожилого возраста

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

Пациенты с почечной недостаточностью

Суточную дозу следует корректировать на основании показателей функции почек.

Указания по корректировке дозы для взрослых с почечной недостаточностью приведены в следующей таблице. Дозу выбирают исходя из величины клиренса креатинина (КК) в мл/мин. Для взрослых и подростков с массой тела более 50 кг величину КК в мл/мин можно рассчитать на основании уровня креатинина в сыворотке (мг/дл) по следующей формуле:

$$\text{КК (мл/мин)} = \frac{[140 - \text{возраст (годы)}] \times \text{масса тела (кг)}}{72 \times \text{КК}_{\text{сыворот}} \left(\frac{\text{мг}}{\text{дл}} \right)} (\times 0,85 \text{ для женщин})$$

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

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

Рекомендации по коррекции дозы леветирацетама для взрослых и подростков с массой тела более 50 кг с почечной недостаточностью

Почечная недостаточность	КК (мл/мин/1,73 м ²)	Режим дозирования
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 ⁽¹⁾)	–	от 500 до 1000 мг 1 раз в сутки ⁽²⁾

В первый день лечения рекомендуется прием насыщающей дозы 750 мг.

После диализа рекомендуется прием дополнительной дозы 250–500 мг.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Для пациентов с нарушением функции печени легкой и средней степеней тяжести коррекции режима дозирования не требуется.

Пациенты с декомпенсированной печеночной недостаточностью и почечной недостаточностью

У пациентов с тяжелым нарушением функции печени степень снижения КК может не в полной мере отражать степень тяжести почечной недостаточности. В таких случаях при КК < 60 мл/мин/1,73 м² рекомендуется сокращение суточной дозы на 50 %.

Дети

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

Применение в режиме монотерапии

Безопасность и эффективность препарата Кеппра у детей и подростков в возрасте до 16 лет в режиме монотерапии не изучались. Данные отсутствуют.

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

Для получения информации, касающейся всех показаний к применению см. пункт «Взрослые (в возрасте от 18 лет) и подростки (в возрасте от 12 до 17 лет) с массой тела более 50 кг».

Применение в составе дополнительной терапии у детей (в возрасте от 4 до 11 лет) и подростков (в возрасте от 12 до 17 лет) с массой тела менее 50 кг

Начальная терапевтическая доза составляет 10 мг/кг 2 раза в сутки. Доза может быть увеличена до 30 мг/кг 2 раза в сутки в зависимости от клинического ответа и переносимости. Дозу можно изменять (увеличивать или уменьшать) не более чем на 10 мг/кг 2 раза в сутки каждые 2 недели. При всех показаниях следует использовать минимальную эффективную дозу. Для всех показаний к применению у детей и подростков с массой тела более 50 кг следует использовать ту же дозу, что и для взрослых (см. выше пункт «Взрослые (в возрасте от 18 лет) и подростки (в возрасте от 12 до 17 лет) с массой тела более 50 кг»).

Рекомендуемые детям и подросткам дозировки:

Масса тела	Начальная доза: 10 мг/кг 2 раза в сутки	Максимальная доза: 30 мг/кг 2 раза в сутки
15 кг ⁽¹⁾	150 мг 2 раза в сутки	450 мг 2 раза в сутки

20 кг ⁽¹⁾	200 мг 2 раза в сутки	600 мг 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⁾ У детей с массой тела менее 25 кг предпочтительнее начинать лечение с препарата Кеппра раствор для приема внутрь 100 мг/мл.

У детей и подростков с массой тела более 50 кг следует использовать ту же дозу, что и у взрослых.

Дети с почечной недостаточностью

Детям с почечной недостаточностью коррекцию дозы леветирацетама следует производить с учетом степени почечной недостаточности, поскольку клиренс леветирацетама зависит от функции почек. Данная рекомендация основана на результатах исследования с участием взрослых пациентов с нарушением функции почек.

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

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

$k_s = 0,55$ для детей менее 13 лет и подростков женского пола; $k_s = 0,7$ для подростков мужского пола.

Рекомендации по коррекции дозы леветирацетама для детей и подростков с массой тела менее 50 кг с нарушением функции почек:

Почечная недостаточность	КК (мл/мин/1,73 м ²)	Режим дозирования
		Дети старше 4 лет и подростки массой тела менее 50 кг
Норма	≥ 80	10–30 мг/кг (0,10–0,30 мл/кг) 2 раза в сутки
Легкая	50–79	10–20 мг/кг (0,10–0,20 мл/кг) 2 раза в сутки
Умеренная	30–49	5–15 мг/кг (0,05–0,15 мл/кг) 2 раза в сутки
Тяжелая	< 30	5–10 мг/кг (0,05–0,10 мл/кг) 2 раза в сутки
Терминальная стадия (пациенты, находящиеся на диализе)	—	1 0 —

⁽¹⁾ В первый день лечения рекомендуется прием насыщающей дозы 15 мг/кг (0,15 мл/кг).

⁽²⁾ После диализа рекомендуется прием дополнительной дозы 5–10 мг/кг (0,05–0,10 мл/кг)

Способ применения

Лечение может быть начато как с внутривенного применения, так и с перорального приема.

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

Один флакон концентрата для приготовления раствора для инфузий содержит 500 мг леветирацетама (100 мг/мл).

Суточную дозу делят на два введения в одинаковой дозе.

Данная лекарственная форма предназначена только для внутривенного применения и перед применением концентрат необходимо разбавить растворителем объемом не менее 100 мл; вводят внутривенно в течение 15 минут.

Инструкции по приготовлению лекарственного препарата перед применением см. в разделе 6.6.

4.3 Противопоказания

- Гиперчувствительность к леветирацетаму или другим производным пирролидона или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- детский возраст до 4 лет (безопасность и эффективность не установлены).

4.4 Особые указания и меры предосторожности при приеме

Препарат Кеппра следует применять с осторожностью:

- пациентам пожилого возраста (старше 65 лет);
- пациентам с заболеваниями печени в стадии декомпенсации;
- пациентам с почечной недостаточностью.

Особые указания

Нарушение функции печени и почек

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

Острое поражение почек

В очень редких случаях применение леветирацетама сопровождалось острым поражением почек, развивающаяся, начиная от нескольких дней до нескольких месяцев.

Количество форменных элементов крови

Случаи уменьшения количества форменных элементов крови (нейтропения, агранулоцитоз, лейкопения, тромбоцитопения и панцитопения) были описаны в связи с применением леветирацетама. Анализ крови, с подсчетом форменных элементов, рекомендован пациентам, у которых возникает сильная слабость, гипертермия, рецидивирующие инфекции или нарушения свертывания крови.

Суицид

При лечении противоэпилептическими средствами, в частности леветирацетамом, поступали сообщения о завершенных суицидах, суицидальных попытках, суицидальном мышлении и

поведении. В метаанализе рандомизированных плацебо-контролируемых исследований противозипилептических средств было выявлено небольшое повышение риска развития суицидального мышления и поведения. Механизм повышения риска не известен.

Таким образом, при лечении леветирацетамом следует осуществлять контроль за признаками депрессии и/или суицидального мышления 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 суицидального мышления или поведения, им следует обратиться к врачу.

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 психиатрических признаков, указывающих на важные изменения настроения и/или личности. Если такое поведение замечено, следует рассмотреть потенциальную адаптацию к лечению или его постепенное прекращение. Если рассматривается прекращение терапии леветирацетамом, пожалуйста, обратитесь к разделу 4.2.

Нарастание выраженности судорог

Как и другие противозипилептические препараты, леветирацетам в редких случаях может увеличивать частоту или тяжесть приступов. Об этом парадоксальном эффекте чаще всего сообщалось в течение первого месяца после начала приема леветирацетама или увеличения дозы, и он 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 (sodium channel protein type 8 subunit alpha, SCN8A).

Удлинение интервала QT на электрокардиограмме

В рамках пострегистрационного наблюдения наблюдались редкие случаи удлинения интервала QT на электрокардиограмме (ЭКГ). Леветирацетам следует применять с осторожностью у пациентов с удлинением скорректированного интервала QT или с уже имеющимся соответствующим заболеванием сердца или электролитными нарушениями, а также одновременно с препаратами, влияющими на скорректированный интервал QT.

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 приступами. 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 2–8 недель после начала приема препарата, но симптомы могут появиться и раньше или позже. 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

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.

Вспомогательные вещества

Данный лекарственный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на один флакон, то есть по сути, «не содержит натрия».

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Противоэпилептические препараты

Результаты дорегистрационных клинических исследований, проведенных у взрослых, показали, что леветирацетам не влияет на концентрацию в плазме крови известных противоэпилептических препаратов (фенитоина, карбамазепина, вальпроевой кислоты, фенобарбитала, ламотриджина, габапентина и примидона) и эти противоэпилептические препараты не влияют на фармакокинетику леветирацетама.

Как и у взрослых, данные в пользу клинически значимых лекарственных взаимодействий у детей, получающих леветирацетам в дозе до 60 мг/кг/сут, отсутствуют.

Ретроспективный анализ фармакокинетических взаимодействий у детей и подростков с эпилепсией (от 4 до 17 лет) подтвердил, что применение леветирацетама перорально в режиме дополнительной терапии не влияло на равновесную концентрацию в сыворотке крови карбамазепина и вальпроата, принимаемых одновременно. Тем не менее, согласно имеющимся данным, клиренс леветирацетама у детей, получающих лечение фермент-индуцирующими противоэпилептическими средствами, на 20 % выше. Корректировки дозы не требуется.

Пробенецид

Показано, что пробенецид, блокатор канальцевой секреции (по 500 мг 4 раза/сутки), ингибирует почечный клиренс основного метаболита леветирацетама, но не самого леветирацетама. Тем не менее, концентрация данного метаболита остается низкой.

Метотрексат

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

Пероральные контрацептивы и другие фармакокинетические взаимодействия

Леветирацетам в суточной дозе 1000 мг не влияет на фармакокинетику пероральных контрацептивов (этинилэстрадиола и левоноргестрела); а также не изменяет показатели эндокринной функции (лютеинизирующего гормона и прогестерона).

Леветирацетам в суточной дозе 2000 мг не изменяет фармакокинетику дигоксина и варфарина; и не меняет протромбиновое время.

Дигоксин, пероральные контрацептивы и варфарин не влияют на фармакокинетику леветирацетама.

Алкоголь

Данных о взаимодействии леветирацетама с алкоголем нет.

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом

Женщины с детородным потенциалом 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 триместра беременности), не подтвердил увеличение риска тяжелых аномалий развития. Имеются только ограниченные данные о неврологическом развитии детей, чьи матери получали монотерапию леветирацетамом 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

Леветирацетам оказывает минимальное или умеренное влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами. В связи с возможными различиями индивидуальной чувствительности у некоторых пациентов на фоне лечения может развиваться сонливость или другие симптомы со стороны центральной нервной системы, особенно в начале лечения или после повышения дозы. Поэтому таким пациентам рекомендуется соблюдать осторожность при выполнении задач, требующих концентрации внимания, например, при управлении автотранспортом или при работе с механизмами. Пациентам следует воздержаться от управления автомобилем или работы с механизмами до тех пор, пока они не будут уверены в том, что их способность к выполнению перечисленных задач не нарушена.

4.8 Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Представленный ниже профиль нежелательных реакций основан на анализе результатов плацебо-контролируемых исследований по всем изученным показаниям, а также на опыте пострегистрационного применения леветирацетама. Наиболее частыми нежелательными реакциями были назофарингит, сонливость, головная боль, утомляемость и головокружение. Профиль безопасности леветирацетама в целом сходен для различных возрастных групп (взрослых и детей) и утвержденных показаний к применению при эпилепсии.

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции сгруппированы на основании системно-органных классов Медицинского словаря терминов для регуляторной деятельности (MedDRA) и представлены в соответствии с частотой их возникновения:

очень часто ($\geq 1/10$),

часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$),

нечасто ($\geq 1/1\,000$, но $< 1/100$),

редко ($\geq 1/10\,000$, но $< 1/1\,000$),

очень редко (< 1/10 000),

частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Системно-органный класс (СОК)	Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Частота неизвестна
Инфекции и инвазии	Назофарингит			Инфекции	
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы			Тромбоцитопения, лейкопения	Панцитопения, агранулоцитоз, нейтропения	
Нарушения со стороны иммунной системы				Лекарственная реакция с эозинофилией и системными проявлениями (DRESS-синдром), гиперчувствительность (включая ангионевротический отек и анафилаксию)	
Нарушения метаболизма и питания		Анорексия	Увеличение массы тела, снижение массы тела	Гипонатриемия	
Психические нарушения		Депрессия, враждебность/агрессивность, тревога, бессонница, нервозность/раздражительность	Попытки суицида, суицидальные намерения, психотические расстройства, поведенческие расстройства, галлюцинации, гневливость, спутанность Сознания, панические	Суицид, расстройство личности, нарушение мышления, бред	Обсессивно-компульсивное расстройство **

Системно-органный класс (СОК)	Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Частота неизвестна
			атаки, эмоциональная лабильность/переменчивость настроения, возбуждение		
Нарушения со стороны нервной системы	Сонливость, головная боль	Судороги, нарушение равновесия, головокружение, летаргия, тремор	Амнезия, ухудшение памяти, нарушение координации/атаксия, парестезии, снижение концентрации внимания	Хореоатетоз, дискинезия, 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		Кашель			

Системно-органный класс (СОК)	Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Частота неизвестна
клетки и средостения:					
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	
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		Сыпь	Алопеция, экзема, зуд	Токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, многоформная эритема	
Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани			Мышечная слабость, миалгия	Рабдомиолиз и увеличение уровня креатинфосфокиназы в крови*	
Общие нарушения и реакции в месте		Астения/усталость			

Системно-органный класс (СОК)	Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Частота неизвестна
введения					
Травмы, интоксикации и осложнения процедур			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 алопеции 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 опасений 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 приступами. 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 или npr@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://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.

Механизм действия

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

Механизм действия леветирацетама до конца не изучен. 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 внутринейронную концентрацию ионов Ca^{2+} , частично тормозя ток Ca^{2+} через каналы N-типа и, снижая высвобождение кальция из внутринейронных депо. Кроме того, леветирацетам частично восстанавливает токи через гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) и глицин-зависимые каналы, сниженные цинком и β -карболинами. Также в исследованиях *in vitro* было определено, что леветирацетам связывается со специфическим участком в ткани головного мозга. 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 противосудорожной 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 индуцирует противосудорожную защиту в разнообразных животных моделях парциальных и первично-генерализованных припадков, не проявляя при этом проконвульсивного действия. Основным метаболитом 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 при лечении парциальных припадков с вторичной генерализацией или без таковой у взрослых, подростков и детей в возрасте от 4 лет с эпилепсией

Эффективность леветирацетама у взрослых была подтверждена в трех двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях, по применению 1000 мг, 2000 мг и 3000 мг в сутки, разделенной на два приема, с продолжительностью лечения до 18 недель. Было показано, что соотношение пациентов, которые продемонстрировали 50 % и более снижение частоты парциальных припадков в неделю относительно исходного уровня при приеме постоянной дозы (12/14 недель) составила 27,7 %, 31,6 % и 41,3 % у пациентов, принимавших леветирацетам в дозе 1000, 2000 или 3000 мг соответственно, и 12,6 % у пациентов, принимавших плацебо.

Монотерапия при лечении парциальных припадков с вторичной генерализацией или без таковой у пациентов в возрасте от 16 лет с впервые диагностированной эпилепсией

Эффективность леветирацетама в монотерапии была сопоставима с эффективностью карбамазепина с контролируемым высвобождением в параллельных группах при проведении двойного слепого исследования на 576 пациентах с 16 лет и старше с впервые или недавно диагностированной эпилепсией. В исследование были включены пациенты только с неспровоцированными парциальными припадками или генерализованными тонико-

клоническими припадками. Пациенты были рандомизированы в группы лечения карбамазепином с контролируемым высвобождением по 400–1200 мг/сут или леветирацетамом по 1000–3000 мг/сут, продолжительностью 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 контролируемым высвобождением; скорректированная абсолютная разница между курсами лечения составила припадков в течение 12 месяцев (56,6 и 58,5 % пациентов на леветирацетаме и на карбамазепине с контролируемым высвобождением соответственно).

При изучении данных реальной клинической практики, сопутствующие противосудорожные препараты могли быть отменены у определенного числа пациентов, которые ответили на дополнительную терапию леветирацетамом (36 взрослых пациентов из

Дополнительная терапия для лечения миоклонических припадков у взрослых и подростков в возрасте от 12 лет с ювенильной миоклонической эпилепсией

Эффективность леветирацетама была установлена в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании продолжительностью 16 недель для пациентов в возрасте от различных синдромов. Большинство пациентов имело ювенильную миоклоническую эпилепсию.

В данном исследовании доза леветирацетама составляла 3000 мг/сут в два приема. имели, по крайней мере, 50 % уменьшение количества дней с миоклоническими припадками за неделю. В течение продолжающегося долгосрочного лечения 28,6 % пациентов не имели миоклонических судорог в течение, по крайней мере, 6 месяцев, и 21 % пациентов – в течение, по крайней мере, одного года.

Дополнительная терапия для лечения первично-генерализованных тонико-клонических припадков у взрослых и подростков в возрасте от 12 лет с идиопатической генерализованной эпилепсией

Эффективность леветирацетама была установлена в 24-недельном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, включавшем взрослых, подростков и ограниченное число детей с идиопатической генерализованной эпилепсией с первично-генерализованными тонико-клоническими (ПГТК) припадками, с различными синдромами (ювенильная миоклоническая эпилепсия, ювенильная абсанс-эпилепсия, детская абсанс-эпилепсия или эпилепсия с генерализованными тонико-клоническими судорогами при пробуждении). В этом исследовании суточная доза леветирацетама составляла 3000 мг/сут для взрослых и подростков или 60 мг/кг/сут для детей, разделенная на два приема.

% пациентов, принимавших леветирацетам, и 45,2 % пациентов, принимавших плацебо, показали уменьшение частоты припадков в течение недели на 50 % и более у пациентов с ПГТК припадками. В продолжающемся долгосрочном наблюдении 47,4 % пациентов не имели тонико-клонических припадков в течение, по крайней мере, 6 месяцев, и 31,5 % пациентов не имели тонико-клонических припадков в течение, по крайней мере, одного года.

Дети

В качестве дополнительной терапии при лечении парциальных припадков с вторичной генерализацией или без таковой

Эффективность леветирацетама у детей (в возрасте от 4 до 16 лет) была установлена в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании длительностью 14 недель, включавшем 198 пациентов. Пациенты данного исследования принимали леветирацетам в постоянной дозе мг/кг/сут (в два приема).

% пациентов, принимавших леветирацетам, и 19,6 % пациентов, получавших плацебо, продемонстрировали 50 % и более снижение частоты парциальных припадков в неделю относительно исходного уровня. На фоне продолжающегося долгосрочного лечения 11,4 % пациентов не имели припадков в течение, по крайней мере, 6 месяцев и 7,2 % – в течение, по крайней мере – 1 года.

В плацебо контролируемых клинических исследованиях принимали участие 35 детей младше

5.2 Фармакокинетические свойства

Фармакокинетический профиль описан на основе перорального приема. Доза леветирацетама 1500 мг при внутривенном введении биоэквивалентна дозе 1500 мг, принятой внутрь в виде таблеток. Разовая доза леветирацетама 1500 мг, разведенная в 100 мл 0,9 % стерильного изотонического раствора и введенная внутривенно в течение 15 минут, эквивалентна дозе 1500 мг леветирацетама, принятого перорально в три приема по 500 мг.

Было оценено внутривенное введение дозировки до 4000 мг/сут, разведенной в 100 мл 0,9 % стерильного изотонического раствора и введенной в течение 15 минут, и дозировки до 2500 мг/сут, разведенной в 100 мл 0,9 % стерильного изотонического раствора и введенной в течение 5 минут. Полученные фармакокинетический профиль и профиль безопасности не выявили никаких проблем с безопасностью.

Леветирацетам хорошо растворимое вещество с высокой проникающей способностью. Леветирацетам имеет линейную фармакокинетику с низкой внутри- и межсубъектной вариабельностью. Клиренс леветирацетама остается постоянным после повторного введения препарата. Независимый от времени фармакокинетический профиль был также подтвержден внутривенным введением 1500 мг 2 раза в сутки в течение 4 дней.

Не наблюдалось зависимости фармакокинетики от пола, расы или времени суток. Фармакокинетический профиль сопоставим у здоровых добровольцев и пациентов с эпилепсией.

Взрослые и подростки

Абсорбция

Максимальная концентрация (C_{max}) после внутривенного однократного введения 1500 мг достигалась через 15 минут и составляла 51 ± 19 мкг/мл.

Распределение

Ни леветирацетам, ни его основной метаболит не связываются в значимой степени с белками плазмы (< 10 %). Объем распределения (V_d) составляет примерно 0,5–0,7 л/кг, что близко к общему объему жидкости в организме.

Биотрансформация

Леветирацетам неактивно метаболизируется в человеческом организме. Основным

метаболическим путем (24 % от дозы) является ферментный гидролиз ацетамидной группы. Образование первичного метаболита ucb L057 происходит без участия изоферментов цитохрома P450 (cytochrome P450, CYP) печени. Метаболит ucb L057 является фармакологически неактивным.

Кроме того, было определено два второстепенных метаболита. Первый образуется при гидроксировании пирролидинового кольца (1,6 % дозы), а второй – при раскрытии пирролидинового кольца (0,9 % дозы). На долю других неидентифицированных компонентов приходится только 0,6 % дозы.

Леветирацетам и его основной метаболит не подвергаются взаимному энантиомерическому превращению *in vivo*.

В условиях *in vitro* леветирацетам и его основной метаболит не подавляют основных изоформ CYP печени человека (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 и 1A2), активности уридиндифосфат-глюкуронилтрансфераз (uridine diphosphate glucuronosyltransferase, UGT)1A1 и UGT1A6 и эпоксидной гидроксилазы. Кроме того, леветирацетам не влияет на глюкуронизацию вальпроевой кислоты *in vitro*.

В культуре гепатоцитов человека леветирацетам оказывал незначительное влияние на CYP1A2, сульфотрансферазу (sulfotransferase, SUL)T1E1 и UGT1A1 или вообще не изменял их активности. Леветирацетам вызывал легкую индукцию CYP2B6 и CYP3A4. На основании результатов оценки взаимодействий с оральными контрацептивами, дигоксином и варфарином в условиях *in vitro* и *in vivo* не ожидается значимой индукции ферментов в условиях *in vivo*. Таким образом, вероятность взаимодействия препарата Кеппра с другими препаратами, и наоборот, является маловероятной.

Элиминация

Период полувыведения ($T_{1/2}$) из плазмы крови взрослого человека составляет 7 ± 1 ч и не зависит от дозы, способа введения или частоты введения. Средняя величина общего клиренса составляет 0,96 мл/мин/кг. Основным путем выведения почками в среднем 95 % от дозы (около 93 % от дозы выводится в течение 48 часов). Выведение с фекалиями составляет 0,3 % от дозы.

Общий уровень выведения леветирацетама и его основного метаболита с мочой в первые 48 часов составляет 66 и 24 % от дозы соответственно. Почечный клиренс леветирацетама и ucb L057 составляет 0,6 и 4,2 мл/мин/кг, соответственно, свидетельствуя о том, что леветирацетам выводится путем клубочковой фильтрации с последующей канальцевой реабсорбцией, а также что первичный метаболит препарата также выводится путем активной канальцевой секреции в дополнении к клубочковой фильтрации. Выведение леветирацетама коррелируется с клиренсом креатинина.

Особые группы пациентов

Лица пожилого возраста

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.

Почечная недостаточность

Клиренс леветирацетама и его первичного метаболита коррелирует с клиренсом креатинина. Поэтому пациентам со средней и тяжелой степенью почечной недостаточностью рекомендуется подбор дозы в зависимости от клиренса креатинина. В анурической 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 51 % леветирацетама.

Печеночная недостаточность

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

У детей фармакокинетика леветирацетама, вводимого внутривенно, не изучалась. Однако согласно фармакокинетическим показателям леветирацетама, фармакокинетике у взрослых после внутривенного введения и фармакокинетике у детей после перорального введения, величина площади под фармакокинетической кривой «концентрация-время» (AUC) ожидается быть сопоставимой после внутривенного и перорального введения леветирацетама у детей в возрасте от 4 до 12 лет.

После однократного перорального введения леветирацетама (в дозе 20 мг/кг) детям с эпилепсией (в возрасте от 6 до 12 лет) $T_{1/2}$ леветирацетама составлял 6,0 часов. Общий клиренс леветирацетама, скорректированный по весу, был примерно на 30 % выше, чем у взрослых с эпилепсией.

После повторного перорального введения в дозе 20–60 мг/кг/сутки детям с эпилепсией (в возрасте от 4 до 12 лет) леветирацетам быстро абсорбируется. C_{max} в плазме достигается через 0,5–1,0 часа после приема. C_{max} в плазме и AUC возрастали линейно и пропорционально дозе. $T_{1/2}$ составляет примерно 5 часов. Общий клиренс составляет 1,1 мл/мин/кг.

6 ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Натрия ацетат тригидрат

Натрия хлорид

Ледяная уксусная кислота 10 %

Вода для инъекций

6.2 Несовместимость

Данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами, за исключением упомянутых в разделе 6.6.

6.3 Срок годности (срок хранения)

Невскрытый флакон

3 года.

Приготовленный раствор

Препарат Кеппра концентрат для приготовления раствора для инфузий физически совместим и химически стабилен, как минимум, в течение 24 часов при условии разбавлении указанными ниже растворителями и хранении в пакетах из поливинилхлорида при контролируемой комнатной температуре 15–25 °С.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

Условия хранения после разбавления лекарственного препарата см. в разделе 6.3.

6.5 Характер и содержание упаковки

По 5 мл препарата в стеклянном (тип I) флаконе вместимостью 10 мл, укупоренном резиновой пробкой, закатанной алюминиевым колпачком, сверху покрытый полипропиленовой крышкой, обеспечивающей контроль первого вскрытия. 5 флаконов помещают в контурную ячейковую упаковку. По 2 контурных ячейковых упаковки вместе с листком-вкладышем помещают в картонную пачку.

Контроль первого вскрытия пачки обеспечивается при помощи стикера.

6.6 Особые меры предосторожности при утилизации использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Инструкция по приготовлению лекарственного препарата

Доза	Объем препарата	Объем растворителя	Время вливания	Частота введения	Суточная доза
250 мг	2,5 мл (половина флакона 5 мл)	100 мл	15 мин	2 раза в сутки	500 мг/сут
500 мг	5 мл (1 флакон по 5 мл)	100 мл	15 мин	2 раза в сутки	1000 мг/сут
1000 мг	10 мл (2 флакона по 5 мл)	100 мл	15 мин	2 раза в сутки	2000 мг/сут
1500 мг	15 мл (3 флакона по 5 мл)	100 мл	15 мин	2 раза в сутки	3000 мг/сут

В качестве растворителей могут использоваться:

- раствор натрия хлорида 0,9 % для инъекций;
- раствор Рингера лактатный для инъекций;
- раствор декстрозы 5 % для инъекций.

Не допускается использование препарата при изменении окраски раствора или появлении механических включений.

Утилизация

Данный лекарственный препарат предназначен исключительно для однократного применения; весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

7 ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Бельгия

ЮСБ Фарма С.А.

Аллее де ла Решерш 60, В-1070 Брюссель.

7.1 Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей следует направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «ЮСБ Фарма Логистикс»

Адрес: 123112, г. Москва, вн. тер. г. муниципальный округ Пресненский, наб. Пресненская, д.10, Блок С, 13 этаж.

Телефон: +7 (495) 644-33-22

Факс: +7 (495) 644-33-29

Электронная почта: UBCares.ru@ucb.com

8 НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(010419)-(РГ-RU)

9 КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата Кеппра доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации) https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC.