

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ
ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**КЕППРА®****Регистрационный номер:** ЛП-000325**Торговое наименование:** Кеппра®**Международное непатентованное наименование:** леветирацетам**Химическое название:** (-)-(S)- α -этил-2-оксо-1-пирролидин-ацетамид**Лекарственная форма:** концентрат для приготовления раствора для инфузий.**Состав:**В 5 мл раствора содержится:*действующее вещество:* леветирацетам – 500 мг;*вспомогательные вещества:* натрия ацетат тригидрат 8,2 мг, натрия хлорид 45 мг, ледяная уксусная кислота 10 % до достижения pH 5,5, вода для инъекций до получения 5 мл.**Описание:** прозрачный, бесцветный раствор.**Фармакотерапевтическая группа:** противозепилептическое средство.**Код АТХ:** N03AX14.**Фармакологические свойства****Фармакодинамика**

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

Механизм действия

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 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 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 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 индуцирует противоэпилептическую защиту в разнообразных животных моделях парциальных и первично-генерализованных припадков, не проявляя при этом про-конвульсивного 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 с 4-х 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.

Педиатрическая популяция

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 60 мг/кг/сут (в два приема).

44,6 % 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 1 года с парциальными припадками, из которых только 13 были в возрасте <6 месяцев.

Монотерапия при лечении парциальных припадков с вторичной генерализацией или без таковой у пациентов с 16 лет и старше 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 0,2 % (95 % доверительный интервал: -7,8 8,2). Более половины пациентов не имели 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 противоэпилептические препараты могли быть отменены у определенного числа пациентов, которые ответили на дополнительную терапию леветирацетамом (36 взрослых пациентов из 69).

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

Эффективность леветирацетама была установлена в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании продолжительностью 16 недель для пациентов с 12 лет и старше с идиопатической генерализованной эпилепсией с миоклоническими судорогами при различных синдромах. Большинство пациентов имело ювенильную миоклоническую эпилепсию.

В данном исследовании доза леветирацетам составляла 3000 мг/сут в два приема.

58,3 % пациентов, принимавших леветирацетам, и 23,3 % пациентов, принимавших плацебо, 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 с 12 лет и старше 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.

72,2 % 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.

Фармакокинетика

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 леветирацетами 1500 мг, разведенная в 100 мл 0,9 % стерильного изотонического раствора и введённая 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-х дней.

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

Взрослые и подростки

Распределение

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

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.

Метаболизм

Леветирацетам неактивно метаболизируется в человеческом организме. Основным метаболическим путем (24 % от дозы) является ферментный гидролиз ацетамидной группы. Образование первичного метаболита *usb* L057 происходит без участия изоферментов цитохрома P450 печени. Метаболит *usb* 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 цитохрома P450 печени человека (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 и 1A2), активности глюкуронилтрансфераз (UGT1A1 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, SULT1E1 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.

Выведение

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. Основной путь 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 дополнение к клубочковой фильтрации. Выведение леветирацетама коррелируется с клиренсом креатинина.

Пожилые пациенты

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.

Пациенты с нарушением функции почек

Клиренс леветирацетама и его первичного метаболита коррелирует с клиренсом креатинина. Поэтому пациентам со средней и тяжелой степенью почечной недостаточности 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.

Пациенты с нарушением функции печени

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

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 AUC (площадь под кривой) 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) период полувыведения

леветирацетама составлял 6,0 ч. 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. Максимальная плазменная концентрация достигается через 0,5-1,0 часа после приема. Максимальная плазменная концентрация и площадь под кривой возрастали линейно и пропорционально дозе. Период полувыведения составляет примерно 5 часов. Общий клиренс составляет 1,1 мл/мин/кг.

Показания к применению

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

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 старше 4 лет с эпилепсией;
- миоклонических судорог у взрослых и подростков старше 12 лет с ювенильной миоклонической эпилепсией;
- первично-генерализованных судорожных тонико-клонических припадков у взрослых и подростков старше 12 лет с идиопатической генерализованной эпилепсией.

Противопоказания

- повышенная чувствительность к леветирацетаму или другим производным пирролидона, а также к любым компонентам препарата;
- детский возраст до 4-х лет (безопасность и эффективность не установлены)

С осторожностью:

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

Применение во время беременности, периода грудного вскармливания, влияние на фертильность

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.

Период грудного вскармливания

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.

Способ применения и дозы

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

Переход от перорального 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 приема 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.

Инструкция по подготовке и дозированию раствора

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/сутки
500 мг	5 мл (1 флакон по 5 мл)	100 мл	15 мин	2 раза в сутки	1000 мг/сутки
1000 мг	10 мл (2 флакона по 5 мл)	100 мл	15 мин	2 раза в сутки	2000 мг/сутки
1500 мг	15 мл (3 флакона по 5 мл)	100 мл	15 мин	2 раза в сутки	3000 мг/сутки

В качестве растворителей могут использоваться:

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

Данный лекарственный препарат предназначен исключительно для однократного применения; неиспользованный раствор должен быть утилизирован.

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

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

Парциальные приступы

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

Все показания к применению

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

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 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 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.

Подросткам (от 12 до 17 лет) с массой тела менее 50 кг и детям старше 4 лет

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

Информация о корректировке дозы на основании массы тела пациента см. «Педиатрическая популяция».

Длительность лечения

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

Прекращение лечения

При необходимости прекращения лечения его проводят постепенно (например, у взрослых и подростков с массой тела более 50 кг дозу снижают на 500 мг 2 раза в сутки каждые 2–4 недели; для детей и подростков весом менее 50 кг дозу снижают не более чем на 10 мг/кг 2 раза в сутки каждые две недели).

Особые популяции

Пожилые пациенты (65 лет и старше)

Пожилым пациентам с нарушением функции почек следует корректировать дозу (см. раздел «Пациенты с нарушением функции почек»).

Пациенты с нарушением функции почек

Суточную дозу следует корректировать на основании показателей функции почек.

Указания по корректировке дозы для взрослых с нарушением функции почек приведены в следующей таблице. Дозу выбирают исходя из величины

клиренса креатинина (КК) в мл/мин. Для взрослых и подростков с массой тела 50 кг и более величину КК в мл/мин можно рассчитать на основании уровня креатинина в сыворотке (мг/дл) по следующей формуле:

$$\text{КК (мл/мин)} = \frac{[140 - \text{возраст (годы)}] \times \text{масса тела (кг)}}{72 \times \text{КК}_{\text{сыворот}} (\text{мг/дл})} \text{ (x 0.85 для женщин)}$$

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

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

Корректировка дозы для взрослых и подростков с массой тела более 50 кг с нарушением функции почек

<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) ⁽¹⁾	---	от 500 до 1000 мг 1 раз в сутки ⁽²⁾

(1) В первый день лечения рекомендуется прием насыщающей дозы 750 мг.

(2) После диализа рекомендуется прием дополнительной дозы 250-500 мг.

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.

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

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

$k_s=0.55$ для детей менее 13 лет и подростков женского пола; $k_s=0.7$ для подростков мужского пола.

Корректировка дозы для детей и подростков с массой тела менее 50 кг с нарушением функции почек

Почечная недостаточность	КК (мл/мин/1.73 м²)	Режим дозирования
		<i>Дети старше 4 лет и подростки с массой тела менее 50 кг</i>
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)	---	10 - 20 мг/кг (0,10 - 0,20 мл/кг) 1 раз в сутки ⁽¹⁾⁽²⁾

(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)

Пациенты с нарушением функции печени

Пациентам с нарушением функции печени легкой и средней степеней тяжести коррекции режима дозирования не требуется. У пациентов с тяжелым нарушением функции печени 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 сокращение суточной дозы на 50 %.

Педиатрическая популяция

Врач должен выбрать наиболее подходящую лекарственную форму, форму выпуска и дозировку препарата в зависимости от возраста, веса и необходимой дозы.

Монотерапия

Безопасность и эффективность препарата Кеппра® у детей и подростков младше 16 лет в режиме монотерапии не установлены. Нет доступных данных.

Дополнительная терапия у детей от 4 до 11 лет и подростков (от 12 до 17 лет) весом менее 50 кг

Начальная терапевтическая доза составляет 10 мг/кг два раза в сутки. Доза может быть увеличена до 30 мг/кг два раза в сутки в зависимости от клинического ответа и переносимости. Дозу можно изменять (увеличивать или уменьшать) не более чем на 10 мг/кг два раза в сутки каждые две недели. При всех показаниях следует использовать минимальную эффективную дозу. У детей с массой тела 50 кг и более следует использовать ту же дозу, что и у взрослых при всех показаниях.

Для всех показаний см. выше раздел «Взрослым старше 18 лет и подросткам (от 12 до 17 лет) с массой тела 50 кг и более».

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 25 кг и менее предпочтительнее начинать лечение с препарата Кеппра® раствор для приема внутрь 100 мг/мл.

⁽²⁾ У детей и подростков с массой тела 50 кг и более следует использовать ту же дозу, что и у взрослых.

Дополнительная терапия у грудных детей и детей в возрасте до 4 лет

Безопасность и эффективность применения препарата Кеппра® в форме концентрата для приготовления раствора для инфузий у грудных детей и детей в возрасте до 4 лет не установлены.

Доступные на сегодняшний день данные приведены в разделах «Побочное действие» и «Фармакокинетика», однако рекомендации по выбору доз отсутствуют.

Побочное действие

Обзор профиля безопасности

Представленный ниже профиль нежелательных явлений основан на анализе результатов плацебо-контролируемых исследований по всем изученным показателям, а также на опыте пострегистрационного 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) и утвержденных показаний к применению при эпилепсии. Нежелательные явления 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 ($< 1/10\ 000$).

Инфекционные и паразитарные заболевания

Очень часто: назофарингит

Редко: инфекции

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Нечасто: тромбоцитопения, лейкопения

Редко: агранулоцитоз, панцитопения, нейтропения

Нарушения со стороны иммунной системы

Редко: лекарственная аллергия с эозинофилией и системными проявлениями (DRESS-синдром), гиперчувствительность (включая ангионевротический отек и анафилаксию)

Нарушения со стороны обмена веществ и питания

Часто: анорексия

Нечасто: увеличение массы тела, снижение массы тела

Редко: гипонатриемия

Нарушения психики

Часто: депрессия, враждебность/агрессивность, тревога, бессонница, нервозность/раздражительность

Нечасто: попытки суицида, суицидальные намерения, психотические расстройства, поведенческие расстройства, галлюцинации, гневливость, спутанность сознания, панические атаки, эмоциональная лабильность/переменчивость настроения, возбуждение

Редко: суицид, расстройство личности, нарушение мышления, бред

Нарушения со стороны нервной системы:

Очень часто: сонливость, головная боль

Часто: судороги, нарушение равновесия, головокружение, летаргия, тремор

Нечасто: амнезия, ухудшение памяти, нарушение координации/атаксия, парестезии, снижение концентрации внимания

Редко: хореоатетоз, дискинезия, гиперкинезия, нарушение походки, энцефалопатия, аггравация судорог

Нарушения со стороны органа зрения:

Нечасто: диплопия, нечеткость зрения

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения:

Часто: вертиго

Нарушения со стороны сердца

Редко: Удлиненный интервал QT на электрокардиограмме

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:

Часто: кашель

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:

Часто: боль в животе, диарея, диспепсия, рвота, тошнота

Редко: панкреатит

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:

Нечасто: изменение функциональных проб печени

Редко: печеночная недостаточность, гепатит

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:

Редко: острая почечная недостаточность

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:

Часто: сыпь

Нечасто: алопеция, экзема, зуд

Редко: токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, многоформная эритема

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани:

Нечасто: мышечная слабость, миалгия

Редко: рабдомиолиз и увеличение уровня креатинфосфокиназы в крови

Общие расстройства

Часто: астения/усталость

Травмы, интоксикации и осложнения манипуляций:

Нечасто: случайные повреждения

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.

Распространенность рабдомиолиза и увеличения уровня креатинфосфокиназы в крови существенно выше у пациентов из Японии, по сравнению с представителями других национальностей.

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

Педиатрическая популяция

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 леветирацетамом 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.

Передозировка

Симптомы: сонливость, агитация, 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 %.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Противоэпилептические препараты

Результаты дорегистрационных клинических исследований, проведенных у взрослых, показали, что леветирацетам не влияет на концентрацию в плазме 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 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 по взаимодействию леветирацетама с алкоголем нет.

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.

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.

Острое поражение почек

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

Суицид

При лечении противосудорожными средствами, в частности леветирацетамом, поступали сообщения о завершённых суицидах, суицидальных попытках, суицидальном мышлении и поведении. В метаанализе рандомизированных плацебо-контролируемых исследований противосудорожных 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 их опекунов) 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 «Способ применения и дозы».

Нарастание выраженности судорог

Как и другие противосудорожные 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.

Удлинение интервала QT на электрокардиограмме

В рамках пострегистрационного наблюдения наблюдались редкие случаи удлинения интервала QT на ЭКГ. Леветирацетам следует применять с осторожностью у пациентов с удлинением скорректированного интервала QT или с уже имеющимся соответствующим заболеванием сердца, а также

одновременно с препаратами, влияющими на скорректированный интервал QT.

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

Препарат содержит 0,83 ммоль (или 19 мг) натрия на одну ампулу. Это следует учитывать пациентам, находящимся на диете с ограничением натрия.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, 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 отработанных навыков, 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.

Форма выпуска

Концентрат для приготовления раствора для инфузий 100 мг/мл.

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 инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

Срок годности 3 года.

Не применять по истечении срока годности.

Условия хранения

При температуре не выше 25°C.

Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Владелец РУ

ЮСБ Фарма С.А., Аллее де ла Решерш 60, В-1070 Брюссель - БЕЛЬГИЯ.

Производитель

Патеон Италия С.п.А.,
Виаль Г.Б. Стуччи, 110-20052,
Монца (МБ), Италия

Выпускающий контроль качества

Эйсика Фармасьютикалз С.р.л.,
Виа Пралья 15,
10044 Пьянецца (Турин), Италия

Организация, принимающая претензии потребителей:

ООО «ЮСБ Фарма», Москва, 1-ый Красногвардейский проезд, стр.15, Бизнес-центр
«Меркурий Сити»
Тел.: (495) 644 - 3322; факс: (495) 644 – 3329.

Менеджер по регистрации



Павловская О. П.