

Состав

действующее вещество: levetiracetam;

1 мл леветирацетаму 100 мг;

вспомогательные вещества: кислота лимонная моногидрат, аммония глициризинат, натрия, метилпарабен (E 218), пропилпарабен (E 216), глицерин 85% (E 422), мальтит жидкий (E 965), калия ацесульфам (E 950), вкусовая добавка виноградная Firmenich 501040A, вода очищенная.

Лекарственная форма

Раствор оральный.

Основные физико-химические свойства: прозрачная жидкость.

Фармакотерапевтическая группа

Противоэпилептические средства. Леветирацетам.

Код АТХ N03A X14.

Фармакодинамика

Леветирацетам, активное вещество, производное пирролидона (S-энантиомер альфа-этил-2-оксо-1-пирролидин-ацетамида), по химической структуре отличается от известных противоэпилептических лекарственных средств.

Механизм действия

Механизм действия леветирацетама недостаточно изучен. На основании проведенных исследований *in vitro* и *in vivo* предполагают, что леветирацетам не изменяет основные характеристики нервной клетки и нормальную нейротрансмиссию. Исследования *in vitro* показали, что леветирацетам влияет на внутрищьюнейрональный уровень Ca^{2+} путем частичного подавления тока через Ca^{2+} каналы N-типа и снижение высвобождения Ca^{2+} с интранейрональных депо. Он также частично нивелирует угнетение ГАМК и глицин-регулируемого тока, обусловленное действием цинка и β -карболины. Кроме того, в ходе исследований *in vitro* леветирацетам связывался со специфическими участками в тканях мозга грызунов. Местом связывания является белок синаптических везикул 2A, участвующий в слиянии везикул и высвобождении нейротрансмиттеров. Родство (в ранговому порядке)

леветирацетама и соответствующих аналогов с белком синаптических везикул 2А коррелировала с мощностью их противосудорожным действием в моделях аудиогенных эпилепсии у мышей. Эти результаты позволяют предположить, что взаимодействие между леветирацетамом и белком синаптических везикул 2А может частично объяснять механизм противоэпилептического действия препарата.

Фармакодинамические эффекты

Леветирацетам обеспечивает защиту от судорог в широком спектре моделей парциальных и первично генерализованных припадков у животных, не вызывая просудомного эффекта. Основным метаболит неактивен.

У человека активность препарата подтверждена как по парциальных, так и генерализованных эпилептических приступов (эпилептиформные проявления / фотопароксизмальна реакция), что свидетельствует о широком спектре фармакологического профиля леветирацетама.

Фармакокинетика

Леветирацетам характеризуется высокой растворимостью и проницаемостью. Фармакокинетика имеет линейный характер и характеризуется низкой меж- и интрасубъектною изменчивостью. После повторного применения препарата клиренс не меняется. Признаков влияния пола, расы или циркадного ритма на фармакокинетику не отмечалось. Профиль фармакокинетики был подобным у здоровых добровольцев и больных эпилепсией.

Благодаря полному и линейному всасыванию уровне препарата в плазме можно предсказать по пероральной дозой леветирацетаму, выраженной в мг / кг массы тела. Поэтому отслеживать плазменные уровни леветирацетама нет необходимости.

У взрослых и детей отмечалась значительная корреляция между концентрацией препарата в слюне и плазме (соотношение концентраций в слюне / плазме колебалось от 1 до 1,7 после приема таблеток для перорального применения и через 4 часа после приема орального раствора).

Взрослые и подростки

Всасывания

Леветирацетам быстро всасывается после приема внутрь. Абсолютная пероральная биодоступность близка к 100%. Максимальная концентрация в плазме крови (C_{max}) достигается через 1,3 часа после приема препарата.

Равновесное состояние достигается через 2 дня применения препарата дважды в сутки. Максимальная концентрация (C_{max}) обычно составляют 31 и 43 мкг / мл после разовой дозы 1000 мг и повторной дозы 1000 мг дважды в день соответственно. Степень всасывания не зависит от дозы и не меняется под действием пищи.

Распределение

Данных о распределении препарата в тканях человека нет. Ни леветирацетам, ни его основной метаболит значительным образом не связываются с белками плазмы крови (<10%). Объем распределения леветирацетама составляет примерно от 0,5 до 0,7 л / кг, что примерно равно общему объему воды в организме.

Метаболизм

Метаболизм леветирацетама у человека незначителен. Основным путем метаболизма (24% дозы) является ферментный гидролиз ацетамидной группы. Изоформы цитохрома P450 не участвуют в образовании основного метаболита - *usb* L057. Гидролиз ацетамидной группы наблюдался в большом количестве тканей, включая клетки крови. Метаболит *usb* L057 фармакологически неактивен.

Также были определены два второстепенных метаболиты. Один образующийся в результате гидроксилирования пирролидинового кольца (1,6% от дозы), второй - в результате размыкания пирролидинового кольца (0,9% от дозы).

Другие неопределенные компоненты составляли лишь 0,6% от дозы.

Взаимного преобразования энантиомеров леветирацетама или его основного метаболита в условиях *in vivo* не наблюдалось.

В ходе исследований *in vitro* леветирацетам и его основной метаболит подавляли активность основных изоформ цитохрома P450 человека (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 и 1A2), глюкуронилтрансферазы (UGT1A1 и UGT1A6) и эпоксидгидроксилазы. Также леветирацетам не угнетает глюкуронизацию вальпроевой кислоты *in vitro*.

В культуре гепатоцитов человека леветирацетам проявлял слабое влияние или совсем не влиял на CYP1A1 / 2, SULT1E1 или UGT1A1. Леветирацетам вызывал слабую индукцию CYP2B6 и CYP3A4. Данные *in vitro* и данные *in vivo* по взаимодействию с оральными контрацептивами, дигоксином и варфарином указывают на то, что в условиях *in vivo* значимой индукции ферментов не ожидается. Поэтому взаимодействие леветирацетама с другими веществами или

наоборот маловероятна.

Вывод

Период полувыведения препарата из плазмы у взрослых составлял 7 ± 1 ч и не зависел от дозы, пути введения или повторного применения. Средний общий клиренс составлял 0,96 мл / мин / кг.

Основное количество препарата, в среднем 95% дозы, выводилась с мочой (примерно 93% дозы выводилось в течение 48 часов). С калом выводится лишь 0,3% дозы.

Кумулятивное выведение с мочой леветирацетама и его основного метаболита составило 66% и 24% от дозы соответственно в первые 48 часов. Почечный клиренс леветирацетама и *ucb L057* составляет 0,6 и 4,2 мл / мин / кг соответственно, что свидетельствует о выводе леветирацетама путем клубочковой фильтрации с последующей реабсорбцией в канальцах и основной метаболит также выводится путем активной канальцевой секреции в дополнение к клубочковой фильтрации. Вывод леветирацетама коррелирует с клиренсом креатинина.

Пациенты пожилого возраста

У пациентов пожилого возраста период полувыведения увеличивается примерно на 40% (10-11 часов). Это связано с ухудшением функции почек у данной популяции (см. Раздел «Способ применения и дозы»).

Нарушение функции почек

Видимый общий клиренс леветирацетама и его основного метаболита коррелирует с клиренсом креатинина. Поэтому пациентам с умеренными и тяжелыми нарушениями функции почек рекомендуется корректировать поддерживающую дозу леветирацетама согласно клиренса креатинина (см. Раздел «Способ применения и дозы»).

У пациентов с анурией в терминальной стадии болезни почек период полувыведения составляет приблизительно 25 и 3,1 часа соответственно в период между сеансами диализа и во время его проведения. В течение фракционного 4-часового сеанса диализа выводилось 51% леветирацетама.

Нарушение функции печени

У пациентов с легкой и умеренным нарушением функции печени соответствующих изменений клиренса леветирацетама не наблюдалось. У большинства пациентов с тяжелым нарушением функции печени клиренс

леветирацетама снижался более чем на 50% из сопутствующее нарушение функции почек (см. Раздел «Способ применения и дозы»).

Педиатрическая популяция

Дети в возрасте от 4 до 12 лет

После приема разовой дозы (20 мг / кг) у детей, больных эпилепсией (от 6 до 12 лет), период полувыведения леветирацетаму составлял 6 часов. Видимый клиренс, откорректированный с учетом массы тела, был примерно на 30% выше, чем у взрослых пациентов с эпилепсией. После повторного приема внутрь (20-60 мг / кг / сут) у больных эпилепсией детей (от 4 до 12 лет) леветирацетам всасывался быстро. Максимальная концентрация в плазме крови достигается через 0,5-1 ч после приема дозы. Максимальная концентрация и площадь зоны под кривой зависимости концентрации от времени росли линейно и зависели от дозы. Период полувыведения составляет приблизительно 5 часов; видимый общий клиренс - 1,1 мл / мин / кг.

Младенцы и дети в возрасте от 1 месяца до 4 лет

После разовой дозы (20 мг / кг) орального раствора 100 мг / мл у больных эпилепсией детей (в возрасте от 1 месяца до 4 лет) леветирацетам всасывался быстро, максимальная концентрация в плазме крови наблюдалась примерно через 1 час после приема препарата. Фармакокинетические показатели свидетельствовали, что период полувыведения был короче (5,3 часа), чем у взрослых (7,2 часа), а видимый клиренс быстрее (1,5 мл / мин / кг), чем у взрослых (0,96 мл / мин / кг).

Результаты другого популяционного анализа фармакокинетики, проведенного у пациентов в возрасте от 1 месяца до 16 лет, свидетельствовали о значительной корреляции массы тела с видимым клиренсом (клиренс возрастал при увеличении массы тела) и видимым объемом распределения. Возраст также влиял на оба параметра. Этот эффект был более выражен у младенцев младшего возраста, при росте уменьшался и был исчезающе малым в возрасте около 4 лет.

Данные обоих популяционных фармакокинетических анализов свидетельствовали о росте видимого клиренса леветирацетаму примерно на 20% при одновременном применении ферментиндуцирующих противоэпилептических препаратов.

Показания

Монотерапия (препарат первого выбора) при лечении:

- парциальных припадков с вторичной генерализацией или без таковой у взрослых и подростков в возрасте от 16 лет, у которых впервые диагностировано эпилепсией.

Как дополнительная терапия при лечении:

- парциальных припадков с вторичной генерализацией или без таковой у взрослых и детей старше 1 месяца, больных эпилепсией;
- миоклонических судом у взрослых и подростков старше 12 лет, больных ювенильной миоклонической эпилепсией;
- первичных генерализованных тонико-клонических припадков у взрослых и подростков старше 12 лет, больных идиопатической генерализованной эпилепсией.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к леветирацетаму или к другим производным пирролидона, а также к любым вспомогательным веществам препарата.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий

Противоэпилептические препараты

Предрегистрационные данные, полученные в ходе клинических исследований, проведенных с участием взрослых пациентов, указывают на то, что леветирацетам не влияет на сывороточные концентрации других противоэпилептических препаратов (фенитоин, карбамазепин, вальпроевая кислота, фенобарбитал, ламотриджин, габапентин и примидон), а они в свою очередь не влияют на фармакокинетику леветирацетама.

Отсутствуют данные о клинически значимого взаимодействия лекарственного средства у пациентов детского возраста, как и у взрослых, получавших до 60 мг / кг / сут леветирацетама.

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 ферментиндукующие противоэпилептические средства. Коррекция дозы не требуется.

Пробенецид

Пробенецид (500 мг 4 раза в сутки) - препарат, блокирующий секрецию почечных канальцев, подавляет почечный клиренс основного метаболита, но не самого леветирацетама. Однако концентрации этого метаболита остаются низкими.

Метотрексат

Сообщалось, что одновременное применение леветирацетама и метотрексата снижает клиренс метотрексата, что приводит к увеличению / продлению концентрации метотрексата в крови до потенциально токсичных уровней. Уровни метотрексата и леветирацетама в крови следует тщательно контролировать у пациентов, получающих лечение двумя препаратами одновременно.

Пероральные контрацептивы и фармакокинетические взаимодействия с другими препаратами.

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 изменяет фармакокинетику дигоксина и варфарина; значение ПВ оставались неизменными. Дигоксин, 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 макрогол с пероральным леветирацетамом. Поэтому не следует принимать макрогол перорально в течение одного часа до и в течение одного часа после приема леветирацетама.

Еда и алкоголь

Степень всасывания леветирацетама не зависит от пищи, но скорость всасывания несколько снижена в случае приема вместе с пищей. Нет данных о взаимодействии леветирацетама с алкоголем.

Особенности применения

Почечная недостаточность

Пациенты с почечной недостаточностью могут потребовать коррекции дозы леветирацетама. У пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени рекомендуется провести оценку функции почек до назначения препарата (см. Раздел «Способ применения и дозы»).

Острое поражение почек

Применение леветирацетама очень редко сопровождалось острым поражением почек, время до возникновения которого колебался от нескольких дней до нескольких месяцев.

Общий анализ крови

Были описаны редкие случаи снижения количества клеток крови (нейтропения, агранулоцитоз, лейкопения, тромбоцитопения и панцитопения) в связи с применением леветирацетама, как правило, в начале лечения. Рекомендуется проводить полный анализ крови пациентам, у которых наблюдается значительная слабость, лихорадка, рецидивирующие инфекции или нарушения свертываемости крови (см. Раздел «Побочные реакции»).

Суицид

У пациентов, получавших лечение противоэпилептическими препаратами (в т. ч. леветирацетамом), отмечались случаи суицида, попыток суицида, суицидальных мыслей и поведения. Метаанализ результатов рандомизированных плацебо-контролируемых исследований противоэпилептических лекарственных средств показал некоторое увеличение риска возникновения суицидальных мыслей и поведения. Механизм возникновения такого риска не изучен. В связи с наличием такого риска состояние пациентов следует контролировать по признакам депрессии и / или суицидальных мыслей и поведения и при необходимости корректировать лечение. Пациентов (или их опекунов) следует предупредить о необходимости сообщать о любых симптомах депрессии и / или суицидальных мыслей или поведения своего врача.

Необычная или агрессивное поведение

Леветирацетам может вызвать психотические симптомы и нарушения поведения, включая раздражительность и агрессивность. Пациенты, которые принимают леветирацетам, следует наблюдать по развитию психических признаков, свидетельствующих о важных изменениях настроения и / или личности. При появлении такого поведения рекомендуется адаптировать лечение или постепенно его отменить. При необходимости отмены лечения см. информацию в разделе «Способ применения и дозы».

Обострение приступов

Как и при применении других противоэпилептических лекарственных средств, применение леветирацетама может изредка увеличить частоту или тяжесть приступа. Об этом парадоксальный эффект чаще всего сообщали в течение первого месяца после начала применения леветирацетама или при повышении дозы. Этот эффект был обратимым после отмены лекарственного средства или при уменьшении дозы. Пациентам следует посоветовать немедленно обратиться за консультацией к их врачу в случае обострения эпилепсии.

Удлинение интервала QT на электрокардиограмме (ЭКГ)

В течение постмаркетингового наблюдения сообщали о редких случаях удлинение интервала QT на ЭКГ. Леветирацетам следует применять с осторожностью пациентам с удлинением интервала QT, пациентам, которые одновременно принимают лекарственные средства, влияющие на интервал QT, и пациентам с соответствующими имеющимися заболеваниями сердца или электролитным дисбалансом.

Дети

Имеющиеся данные по пациентам детского возраста не указывают на наличие влияния на рост и половое созревание. Но отдаленные последствия для возможностей обучения, интеллекта, роста, эндокринных функций, полового созревания, репродуктивного потенциала у детей не изучены.

Вспомогательные вещества

Препарат содержит метилпарабен (E 218) и пропилпарабен (E 216), которые могут вызывать аллергические проявления (возможно, отсроченные). Он также содержит мальтит жидкий, поэтому пациентам с редкими наследственными заболеваниями, связанные с непереносимостью фруктозы, применение этого лекарственного средства противопоказано.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами

Леветирацетам незначительно или умеренно влияет на способность управлять автотранспортом и работать с механизмами. Из-за возможной индивидуальную чувствительность некоторые пациенты могут испытывать сонливость или другие симптомы, связанные с воздействием на центральную нервную систему, особенно в начале лечения или в процессе увеличения дозы. Поэтому таким пациентам следует соблюдать осторожность при занятии деятельностью,

требующей повышенной концентрации внимания, например при управлении автомобилем или работе с механизмами. Пациентам рекомендуется воздерживаться от управления транспортными средствами и работы с другими механизмами до тех пор, пока не будет установлено, что их способность заниматься такой деятельностью не нарушена.

Применение в период беременности или кормления грудью

Женщины репродуктивного возраста

Специальные рекомендации следует предоставить женщинам репродуктивного возраста. Лечение леветирацетамом следует пересмотреть, если женщина планирует беременность. Как и при применении всех противоэпилептических средств следует избегать внезапной отмены леветирацетама, поскольку это может привести кпадению судом, который может иметь серьезные последствия для женщины и нерожденного ребенка. По возможности следует отдавать предпочтение монотерапии, так как лечение несколькими противоэпилептическими средствами может быть связано с более высоким риском врожденных пороков, чем при применении монотерапии, в зависимости от комбинации препаратов.

Беременность

Большое количество постмаркетинговых данных, полученных от беременных женщин, принимавших леветирацетам (более 1800 женщин, среди которых 1500 женщин применяли препарат в течение 1-го триместра), не говорит о повышенном риске значительных врожденных пороков. Существует только ограниченное количество данных о развитии нервной системы детей, подвергшихся воздействию монотерапии препаратом Кеппра® in utero. Однако существующие эпидемиологические исследования (около 100 детей) не свидетельствуют о повышенном риске расстройств или задержки развития нервной системы. Леветирацетам можно применять во время беременности, если после тщательной оценки это считается клинически необходимым. В таком случае рекомендуется применять самую низкую эффективную дозу.

Физиологические изменения во время беременности могут влиять на концентрацию леветирацетама. Во время беременности наблюдалось снижение концентраций леветирацетама в плазме крови. Это снижение более выражено в третьем триместре (до 60% исходной концентрации перед беременностью). Беременным женщинам, которые получают лечение леветирацетамом, следует обеспечить надлежащий клинический сопровождение.

Кормления грудью

Леветирацетам проникает в грудное молоко. Поэтому кормление грудью не рекомендуется. Однако если леветирацетам необходимо применять в период кормления грудью, следует взвесить пользу и риски лечения и важность кормления грудью.

Влияние на репродуктивную функцию

Не выявлено влияния на репродуктивную функцию в исследованиях на животных. Потенциальный риск для человека неизвестен, поскольку нет доступных клинических данных.

Способ применения и дозы

Препарат применять внутрь, независимо от приема пищи. Раствор оральный можно принимать после разведения в стакане воды или бутылке для кормления. После перорального применения может ощущаться горький привкус леветирацетама.

Монотерапия

Взрослые и подростки старше 16 лет

Монотерапии у взрослых и подростков старше 16 лет рекомендуется начинать с дозы 500 мг / сут (по 250 мг 2 раза в сутки). Через 2 недели дозу можно увеличить до начальной терапевтической - 1000 мг / сут (по 500 мг 2 раза в сутки). Далее дозу можно увеличивать на 250 мг дважды в сутки каждые две недели в зависимости от клинического ответа. Максимальная суточная доза составляет 3000 мг / сут (по 1500 мг 2 раза в сутки).

Дети и подростки в возрасте до 16 лет

Безопасность и эффективность применения препарата Кеппра® качестве монотерапии детям и подросткам до 16 лет не установлены.

Данные отсутствуют.

Дополнительная терапия

Врач должен назначить наиболее подходящую лекарственную форму, способ применения и количество приемов препарата в зависимости от возраста, массы тела и дозы.

Взрослые (≥ 18 лет) и подростки (12-17 лет) с массой тела от 50 кг

Начальная терапевтическая доза составляет 1000 мг / сут (по 500 мг 2 раза в сутки). С этой дозы можно начинать в первый день лечения.

В зависимости от клинического ответа и переносимости дозу можно увеличить до 3000 мг / сутки (1500 мг 2 раза в сутки). Дозу можно увеличивать или уменьшать на 1000 мг / сут (500 мг 2 раза в сутки) каждые 2-4 недели.

Младенцы в возрасте 6-23 месяцев, дети (2-11 лет) и подростки (12-17 лет) с массой тела менее 50 кг

Начальная терапевтическая доза составляет 10 мг / кг дважды в сутки.

В зависимости от клинического ответа и переносимости дозу можно увеличивать до 30 мг / кг дважды в сутки. Дозу можно увеличивать или уменьшать более чем на 10 мг / кг дважды в сутки каждые две недели. Следует применять минимальную эффективную дозу.

Детям с массой тела 50 кг и больше применять те же дозы, что и взрослым.

Таблица 1

Рекомендуемые дозы для младенцев в возрасте от 6 месяцев, детей и подростков

Масса тела	Начальная доза - 10 мг / кг дважды в сутки	Максимальная доза - 30 мг / кг дважды в сутки
6 кг (1)	60 мг (0,6 мл) дважды в сутки	180 мг (1,8 мл) дважды в сутки
10 кг (1)	100 мг (1 мл) дважды в сутки	300 мг (3 мл) дважды в сутки
15 кг (1)	150 мг (1,5 мл) дважды в сутки	450 мг (4,5 мл) дважды в сутки
20 кг (1)	200 мг (2 мл) дважды в сутки	600 мг (6 мл) дважды в сутки

25 кг	250 мг дважды в сутки	750 мг дважды в сутки
От 50 кг (2)	500 мг дважды в сутки	1500 мг дважды в сутки

(1) - Детям с массой тела 25 кг или меньше лечение следует начать препаратом Кеппра®, 100 мг / мл, раствором оральным.

(2) - Детям с массой тела 50 кг и больше применять те же дозы, что и взрослым.

Младенцы в возрасте от 1 до <6 месяцев

Начальная терапевтическая доза составляет 7 мг / кг два раза в сутки.

В зависимости от клинического ответа и переносимости дозу можно увеличивать до 21 мг / кг дважды в сутки. Дозу можно увеличивать или уменьшать более чем на 7 мг / кг два раза в сутки каждые две недели. Следует применять минимальную эффективную дозу.

Младенцам лечение следует начать препаратом Кеппра®, 100 мг / мл, раствором оральным.

Таблица 2

Дозы, рекомендуемые для младенцев в возрасте от 1 до 6 месяцев

Масса тела	Начальная доза - 7 мг / кг дважды в сутки	Максимальная доза - 21 мг / кг дважды в сутки
4 кг	28 мг (0,3 мл) дважды в сутки	84 мг (0,85 мл) дважды в сутки

5 кг	35 мг (0,35 мл) дважды в сутки	105 мг (1,05 мл) дважды в сутки
7 кг	49 мг (0,5 мл) дважды в сутки	147 мг (1,5 мл) дважды в сутки

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста (≥ 65 лет)

Коррекция дозы у пациентов пожилого возраста необходима только при нарушении функции почек (см. «Пациенты с нарушением функции почек» ниже).

Пациенты с нарушением функции почек

Суточную дозу леветирацетама необходимо подбирать индивидуально.

Взрослым пациентам дозу следует корректировать, как показано в таблице 3 ниже. Для корректировки дозы необходимо определить клиренс креатинина пациента (УК) в мл / мин.

У взрослых и подростков с массой тела 50 кг и более УК в мл / мин можно рассчитать по уровню креатинина в сыворотке крови (мг / дл) по следующей формуле:

$$\text{УК (мл / мин)} = [140 - \text{возраст (в годах)}] \times \text{масса тела (кг)} / 72 \times \text{креатинин сыворотки крови (мг / дл)} \times 0,85 \text{ (для женщин)}.$$

Затем УК скорректировать в соответствии с площади поверхности тела (ППТ), как показано ниже:

$$\text{УК (мл / мин / } 1,73\text{м}^2) = \text{УК (мл / мин)} / \text{ППТ пациента (м}^2) \times 1,73.$$

Рекомендации по коррекции дозы для взрослых пациентов и подростков с массой тела 50 кг и более с нарушением функции почек

Степень тяжести почечной недостаточности	КК, (мл / мин / 1,73 м ²)	режим дозирования
Нормальная функция почек	≥ 80	от 500 до 1500 мг 2 раза в сутки
легкая степень	50-79	от 500 до 1000 мг 2 раза в сутки
Средняя степень	30-49	от 250 до 750 мг 2 раза в сутки
Тяжелая степень	<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 применять нагрузочную дозу леветирацетама 750 мг.

(2) - После диализа рекомендуется применять дополнительную дозу 250-500 мг.

Для детей с почечной недостаточностью дозу леветирацетама необходимо корректировать в соответствии с почечной функцией, поскольку клиренс леветирацетама связан с почкой. Эта рекомендация основывается на исследовании с участием взрослых пациентов с нарушением функции почек.

Для подростков, детей и младенцев УК в мл / мин / 1,73 м² можно рассчитать по уровню креатинина в сыворотке (мг / дл), применяя следующую формулу (формула Шварца):

$$\text{УК (мл / мин / 1,73 м}^2) = \text{рост (см)} \times k_s / \text{креатинин сыворотки крови (мг / дл)}$$

У доношенных младенцев в возрасте до 1 года $k_s = 0,45$; в возрасте до 13 лет и подростков-девочек $k_s = 0,55$; у подростков-юношей $k_s = 0,7$.

Таблица 4

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

Степень тяжести почечной недостаточности	КК (мл / мин / 1,73 м ²)	Доза и частота применения (1)	
		Младенцы в возрасте от 6 до 23 месяцев, дети и подростки с массой тела менее 50 кг	Младенцы в возрасте от 1 до <6 месяцев
Нормальная функция почек	≥ 80	7-21 мг / кг (0,07-0,21 мл / кг) дважды в сутки	10-30 мг / кг (0,1-0,3 мл / кг) дважды в сутки

легкая степень	50-79	7-14 мг / кг (0,07-0,14 мл / кг) дважды в сутки	10-20 мг / кг (0,1-0,2 мл / кг) дважды в сутки
Средняя степень	30-49	3,5-10,5 мг / кг (0,035-0,105 мл / кг) дважды в 3,5-7 мг / кг	5-15 мг / кг (0,05-0,15 мл / кг) дважды в сутки
Тяжелая степень	<30	(0,035-0,07 мл / кг) дважды в сутки	5-10 мг / кг (0,05-0,1 мл / кг) дважды в сутки
Терминальная стадия (пациенты, находящиеся на диализе)	-	7-14 мг / кг (0,07-0,14 мл / кг) один раз в сутки (2) (4)	10-20 мг / кг (0,1-0,2 мл / кг) один раз в сутки (3) (5)

(1) - Для дозировку до 250 мг, для доз, не кратен 250 мг, когда рекомендуемая дозировка невозможно получить приемом нескольких таблеток, а также для пациентов, которые не могут проглотить таблетки, следует применять препарат Кеппра® , раствор оральный.

(2) - В первый день лечения рекомендуется применять нагрузочную дозу леветирацетаму 10,5 мг / кг (0,105 мл / кг).

(3) - В первый день лечения рекомендуется применять нагрузочную дозу леветирацетаму 15 мг / кг (0,15 мл / кг).

(4) - После диализа рекомендуется применять дополнительную дозу 3,5-7 мг / кг (0,035-0,07 мл / кг).

(5) - После диализа рекомендуется применять дополнительную дозу 5-10 мг / кг (0,05-0,1 мл / кг).

Пациенты с нарушением функции печени

Коррекция дозы не требуется для пациентов со слабым и умеренным нарушением функции печени. У пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени клиренс креатинина может не в полной мере отражать степень почечной недостаточности. Поэтому пациентам с клиренсом креатинина <60 мл / мин / $1,73$ м² суточную поддерживающую дозу рекомендуется уменьшить на 50%.

Дети

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

Младенцам и детям до 6 лет желательно применять препарат Кеппра® в форме раствора орального. Кроме того, имеющиеся дозирования таблеток не подходят для начального лечения детей с массой тела до 25 кг, для пациентов, которые не могут проглотить таблетки, или для применения доз до 250 мг. В этих случаях следует применять препарат Кеппра® в форме раствора орального.

Метод применения раствора орального

Дозировка осуществлять с помощью мерного шприца прилагаемой в упаковке.

Шприцы номинальной емкости: 10 мл (соответствует 1000 мг леветирацетаму) с ценой деления 0,25 мл (соответствует 25 мг) - для детей от 4 лет, подростков и взрослых;

3 мл (соответствует 300 мг мг эквивалентов леветирацетама) с ценой деления 0,1 мл (соответствует 10 мг мг эквивалентов) - для младенцев и детей младшего возраста от 6 месяцев до <4 лет 1 мл (соответствует 100 мг леветирацетама) с ценой деления 0,05 мл (соответствует 5 мг) - для младенцев в возрасте от 1 до <6 месяцев.

Отмеренное дозу разводить в стакане воды или в бутылке для кормления.

Дозировка раствора с помощью мерного шприца:

- открыть флакон, нажав на колпачок и вернув его против часовой стрелки;
- отделить переходник от шприца; вставить переходник в горлышко флакона. Убедиться в том, что он надежно закреплен;
- вставить шприц в открытый переходник; перевернуть флакон вверх дном;
- набрать в шприц небольшое количество раствора, потянув поршень вниз, затем нажать на поршень, чтобы удалить любые пузырьки;
- наполнить шприц раствором, потянув поршень до отметки, соответствующей необходимом количестве раствора в миллилитрах (мл), предназначенной врачом;
- перевернуть флакон дном вниз. Вынуть шприц с переходника;
- ввести содержимое шприца в стакан с водой или бутылочку для кормления, прижав поршень до дна шприца;
- выпить полностью содержимое стакана / бутылки для кормления;
- закрыть флакон пластиковым колпачком;
- промыть шприц водой.

Прекращение лечения

В случае необходимости отмены лечения прекращения приема леветирацетама рекомендуется проводить постепенно (например, взрослым и подросткам с массой тела от 50 кг уменьшать дозу на 500 мг дважды в сутки каждые 2-4 недели; младенцам в возрасте от 6 месяцев, детям и подросткам с массой тела менее 50 кг следует уменьшать дозу не более чем на 10 мг / кг дважды в сутки каждые две недели; младенцам в возрасте до 6 месяцев дозу следует уменьшать не более чем на 7 мг / кг два раза в сутки каждые две недели).

Дети

Препарат Кеппра®, раствор для орального применения, можно назначать детям в возрасте от 1 месяца. Врач проводит подбор оптимальной лекарственной формы, силы действия в зависимости от возраста, массы тела и дозы. Препарат рекомендован для применения детям в возрасте до 1 месяца в связи с отсутствием данных о безопасности и эффективности такого применения. Необходимо иметь в виду, что нельзя применять препарат в форме таблеток для начального лечения детей с массой тела ниже 25 кг при назначении высоких доз пациентам, которые не могут глотать таблетки; для применения в дозах, ниже 250 мг в таких случаях необходимо применять в форме раствора для приема внутрь.

Безопасность применения препарата в качестве монотерапии для детей и подростков в возрасте до 16 лет не установлена.

Передозировка

Симптомы

При передозировке препарата Кеппра® наблюдались сонливость, возбуждение, агрессия, угнетение дыхания, угнетение сознания, кома.

Лечение

В случае острой передозировки необходимо промыть желудок или вызвать рвоту. Специфического антидота леветирацетама нет. При необходимости проводить симптоматическое лечение, в т. ч. с использованием гемодиализа (выводится 60% леветирацетама и 74% основного метаболита).

Побочные реакции

Чаще всего сообщалось о таких побочных реакциях, как назофарингит, сонливость, головная боль, повышенная утомляемость и головокружение. Профиль побочных явлений, приводится, основывается на обобщающем анализе данных плацебо-контролируемых клинических испытаний, в которых в общей сложности приняли участие 3416 пациентов, получавших леветирацетам. Эти данные дополняются использованием леветирацетама в соответствующих расширенных открытых исследованиях, а также постмаркетинговый опыт. Профиль безопасности леветирацетама, как правило, похож в разных возрастных группах (взрослые и дети) при применении по разным установленным показаниям при эпилепсии.

Побочные реакции, о которых сообщалось в клинических исследованиях (относительно взрослых, подростков, детей и младенцев в возрасте от 1 месяца) и в течение постмаркетингового периода, перечисленные в следующей таблице по классам систем органов с определением их частоты. Частота определяется следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ до $<1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ до $<1/100$), редко ($\geq 1/10000$ до $<1 / 1000$) и очень редко ($<1/10000$).

Таблица 5

Классы систем органов по MedDRA	Частота побочных реакций
---------------------------------	--------------------------

очень часто ($\geq 1/10$)	часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)	нечасто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$)	редко ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$)	
Инфекции и инвазии	назофарингит			инфекции
Со стороны крови и лимфатической системы			тромбоцитопения, лейкопения	Нейтропения, панцитопения, агранулоцитоз
Со стороны иммунной системы				Реакция на лекарственное средство с эозинофилией системными симптомами (синдром), гиперчувствительность (включая ангионевротический отек и анафилактический шок)
Расстройства питания и обмена веществ		анорексия	Увеличение массы тела, уменьшение массы тела	гипонатриемия

Психические расстройства		Депрессия, враждебность /агрессивность, тревожность, бессонница, нервозность / раздражительность	Попытки самоубийства, суицидальные мысли, психотические расстройства, аномальное поведение, галлюцинации, гнев, спутанность сознания, панические атаки, эмоциональная лабильность /изменения настроения, возбуждение	Суицид, расстройство личности, аномальное мышление, де
Со стороны нервной системы	Сонливость, головная боль	Судороги, нарушение равновесия, головокружение, летаргия, тремор	Амнезия, нарушение памяти, атаксия, нарушение координации, парестезии, расстройства внимания	Гиперкинезия, дискинезия, хореоатетоза, нарушение по энцефалопатии усиление судоро
Со стороны органов зрения			Диплопия, нечеткость зрения	
Со стороны органов слуха и равновесия		Вертиго		
Со стороны сердца				Удлинение интервала QT на ЭКГ

Со стороны органов дыхания, грудной клетки и средостения		Кашель		
Желудочно-кишечные расстройства		Диарея, диспепсия, тошнота, рвота, боль в животе		Панкреатит
Гепатобилиарной системы			Отклонение от нормы результатов печеночных проб	Гепатит, печеночная недостаточность
Со стороны почек и мочевыделительной системы				Острое поражение почек
Со стороны кожи и подкожной клетчатки		высыпания	Экзема, зуд, алопеция	Токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса - Джансона, мультиформная эритема
Со стороны скелетной мускулатуры и соединительной ткани			Миалгия, мышечная слабость	Рабдомиолиз, повышение уровня КФК в крови *
Общие расстройства		астения /утомляемость		
Травмы, отравления и процедурные осложнения			травмы	

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

Описание отдельных побочных реакций

Риск анорексии возрастает при одновременном применении леветирацетаму с топираматом.

При проявлениях алопеции в некоторых случаях отмечалось восстановление волосяного покрова после отмены леветирацетама.

При проявлениях панцитопенией в некоторых случаях наблюдалось угнетение костного мозга.

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

Дети

В общем 190 пациентов в возрасте от 1 месяца до 4 лет получали лечение леветирацетамом в ходе плацебо-контролируемых и открытых дополнительных исследований. 60 из этих пациентов получали лечение леветирацетамом в ходе плацебо-контролируемых исследований. В общем 645 пациентов в возрасте 4-16 лет получали лечение леветирацетамом в ходе плацебо-контролируемых и открытых дополнительных исследований. 233 из этих пациентов получали лечение леветирацетамом в ходе плацебо-контролируемых исследований. В обеих указанных возрастных группах эти данные дополнены данными по применению леветирацетаму в послерегистрационный период.

Кроме того, в ходе послерегистрационного исследования безопасности лечения получало 101 младенец в возрасте до 12 месяцев. Новых данных по безопасности по применению леветирацетаму младенцам с эпилепсией в возрасте до 12 месяцев получено не было.

Профиль побочных реакций леветирацетама целом похож в разных возрастных группах и при всех утвержденных показаниях при эпилепсии. Результаты безопасности применения препарата у детей, полученные в ходе плацебо-контролируемых клинических исследований, соответствовали профилю безопасности леветирацетаму у взрослых, кроме побочных реакций со стороны поведения и психики, которые у детей были более частыми, чем у взрослых. У детей и подростков в возрасте от 4 до 16 лет рвота (очень часто, 11,2%),

возбуждение (часто, 3,4%), изменение настроения (часто, 2,1%), аффективная лабильность (часто, 1,7%), агрессия (часто, 8,2%), аномальное поведение (часто, 5,6%) и летаргия (часто, 3,9%) наблюдались с большей частотой, чем в других возрастных группах или в общем профиле безопасности. У младенцев и детей в возрасте от 1 месяца до 4 лет раздражительность (очень часто, 11,7%) и нарушение координации (часто, 3,3%) наблюдались с большей частотой, чем в других возрастных группах или в общем профиле безопасности.

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании по безопасности для детей, которое проводилось с целью доказать не ниже эффективность препарата оценивали влияние леветирацетаму на когнитивные и нейропсихологические показатели у детей в возрасте от 4 до 16 лет с парциальными приступами. Препарат Кеппра® не отличался (не был менее эффективным) от плацебо по изменению от исходного уровня внимания и памяти по шкале Leiter-R, суммарного показателя проверки памяти в популяции в соответствии с протоколом. Результаты, связанные с поведенческими и эмоциональными функциями, указывали на ухудшение у пациентов, леченных леветирацетамом, агрессивного поведения, что определялась стандартизировано и систематически и с использованием валидизованных средств (CBCL - Achenbach Child Behavior Checklist - Контрольный список детского поведения Ахенбаха). Однако у пациентов, получавших леветирацетам в ходе долгосрочного открытого исследования последующего наблюдения, в среднем не наблюдалось ухудшение поведенческих и эмоциональных функций, в частности показатели агрессивного поведения ни были хуже исходный уровень.

Отчетность по побочным реакций

Отчетность в отношении подозреваемых побочных реакций после утверждения лекарственного средства важна. Это позволяет продолжить мониторинг соотношения польза / риск применения лекарственного средства. Медицинских работников просят сообщать о любых подозреваемые побочные реакции через национальную систему отчетности.

Срок годности

3 года.

Условия хранения

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 ° C. Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка

По 300 мл во флаконе; по 1 флакону с мерным пластиковым шприцем в пачке из картона с маркировкой на украинском языке.

Категория отпуска

По рецепту.

Производитель

НекстФарма САС, Франция.

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности

17 роута где Меулан, 78520 Лима, Франция.

Источник инструкции

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).