

УТВЕРЖДЕНА

Приказом председателя
РГУ «Комитет контроля качества
и безопасности товаров и услуг»
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан
от «29» октября 2019 г.
№ N024459

Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства Кеппра®

Торговое название

Кеппра®

Международное непатентованное название

Леветирацетам

Лекарственная форма

Раствор для орального применения, 100 мг/мл, 300 мл

Состав

1 мл раствора содержит

активное вещество - леветирацетам 100 мг,

вспомогательные вещества: натрия цитрат, кислоты лимонной моногидрат, метилпарагидроксибензоат (E218), пропилпара-гидроксибензоат (E216), аммония глицирризинат, глицерин 85 %, мальтитол жидкий, калия ацесульфам, ароматизатор виноградный 501040А, вода очищенная.

Описание

Прозрачная бесцветная жидкость, со специфическим запахом.

Фармакотерапевтическая группа

Нервная система. Противозепилептические препараты. Противозепилептические препараты другие. Леветирацетам.

Код АТХ N03AX14

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

Всасывание

После приема внутрь леветирацетам быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта. Биодоступность составляет практически 100%. Максимальная концентрация в сыворотке (C_{max}) достигается через 1,3 часа после перорального применения дозы 1000 мг и составляет 31 мкг/мл; после повторной дозы – 43 мкг/мл. Равновесное состояние

достигается через 2 дня, концентрация составляет 270 нг/мл; после повторного применения дозы 1000 мг – 308 нг/мл. Постоянные концентрации достигаются через 2 дня при применении дважды в сутки. Степень всасывания не зависит от дозы и приема пищи. Всасывание полное и носит линейный характер, что позволяет предсказать концентрации препарата в сыворотке на основании принятой дозы леветирацетама, выраженной в мг/кг массы тела.

Распределение

Данные по распределению леветирацетама в тканях отсутствуют.

Степень связывания леветирацетама и его основного метаболита с белками плазмы крови менее 10 %. Объем распределения (V_d) составляет приблизительно 0,5-0,7 л/кг, что аналогично общему объему жидкости организма.

Метаболизм

Леветирацетам не метаболизируется экстенсивно в человеческом организме. Основным механизмом метаболизма (24 %) является ферментный гидролиз ацетамидной группы, метаболиты которого обнаруживаются в большинстве тканей, включая кровяные тельца. Образование основного, фармакологически неактивного метаболита (исб L057), происходит без участия цитохрома P450 печени.

Леветирацетам и его первичные метаболиты не подавляются изоформами цитохрома P450 (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 1A2), глюкуронид-трансферазами (UGT1A1, UGT1A6) и эпоксид гидроксилазой. Леветирацетам не влияет на глюкуронидацию вальпроевой кислоты.

В клеточной культуре гепатоцитов леветирацетам не имеет или имеет очень низкую степень влияния на CYP2B6 и CYP3A4. Не ожидается значительного взаимодействия между леветирацетамом и оральными контрацептивами, варфарином и дигоксином. Таким образом, взаимодействие леветирацетама с другими субстанциями маловероятно.

Выведение

Период полувыведения ($T_{1/2}$) у взрослых составляет 7 ± 1 ч и не зависит от способа введения и режима применения. Средний системный клиренс составляет 0,96 мл/мин/кг. 95 % (около 93 % дозы выводятся в первые 48 часов) препарата выводится почками. Выделение с фекалиями составляет около 0.3 % от принятой дозы. Кумулятивное выведение леветирацетама и его первичных метаболитов с мочой составляет 24-66 % от принятой дозы, преимущественно в течение первых 48 часов. Почечный клиренс леветирацетама и его метаболита равен 0,6 и 4,2 мл/мин/кг, соответственно.

Не наблюдается изменений клиренса после повторного приема.

Пол, раса

Пол и раса не влияют на фармакокинетику леветирацетама.

Пожилые пациенты

У пожилых пациентов $T_{1/2}$ возрастает на 40 % (до 10–11 ч), что связано с ухудшением почечных функций у пациентов этой группы.

Дети

$T_{1/2}$ у детей (от 6 до 12 лет) после перорального применения разовой дозы 20 мг/кг составляет 6 часов. Системный клиренс у детей приблизительно на 30 % выше, чем у взрослых и напрямую зависит от массы тела. После повторного приема внутрь препарата (от 20 до 60 мг/кг/сут) детьми с эпилепсией (от 6 до 12 лет), леветирацетам быстро всасывается. Пик концентрации в плазме наблюдается от 0,5 до 1,0 часа после

приема препарата. Наблюдалось линейное и дозо-пропорциональное повышение пика концентрации в плазме и площади под кривой. Период полувыведения составляет примерно 5 часов. Очевидный клиренс составил 1.1 мл/мин/кг.

Нарушение функции почек

У пациентов с нарушениями функций почек клиренс леветирацетама и его основного метаболита коррелирует с клиренсом креатинина, поэтому пациентам с почечной недостаточностью рекомендуется подбирать дозу в соответствии с клиренсом креатинина. У взрослых с почечной недостаточностью на терминальной стадии $T_{1/2}$ составляет 25 часов в период между сеансами диализа и 3,1 часа - во время диализа. В течение 4-часового сеанса диализа выводится до 51 % леветирацетама.

Нарушение функции печени

У пациентов с незначительными или умеренными нарушениями функции печени значительных изменений клиренса леветирацетама не наблюдается. В большинстве случаев при тяжелых нарушениях функции печени и сопутствующей почечной недостаточности клиренс леветирацетама снижается на 50%, в основном, из-за сопутствующего ухудшения почечного клиренса.

Фармакодинамика

Леветирацетам, действующее вещество препарата Кеппра[®], представляет собой производное пирролидона (S-энантиомер α -этил-2-оксо-1-пирролидинацетамида), отличающееся от известных противо-эпилептических препаратов по структуре. Механизм действия леветирацетама изучен не полностью, но очевидно отличается от механизмов действия существующих противоэпилептических средств.

Леветирацетам не влияет на основные клеточные характеристики и нормальную нейротрансмиссию.

Леветирацетам воздействует на концентрацию ионов Ca^{2+} в нейронах, частично препятствуя току ионов Ca^{2+} через каналы N-типа и подавляя высвобождение кальция из внутринейрональных депо. Кроме того, леветирацетам частично восстанавливает ток через ГАМК- и глицин-зависимые каналы, подавляемый действием цинка и β -карболинов.

Один из предполагаемых механизмов действия основывается на доказанном связывании соединения с гликопротеином синаптических везикул SV2A, находящихся в сером веществе головного и спинного мозга. Предположительно этим объясняется антисудорожное действие, выражающееся в предотвращении гиперсинхронизации нейронной активности.

Показания к применению

В качестве монотерапии при лечении:

– парциальных приступов с вторичной генерализацией или без нее у взрослых и подростков от 16 лет и старше с впервые диагностированной эпилепсией

В качестве вспомогательной терапии при лечении:

– парциальных приступов с вторичной генерализацией или без нее у взрослых, подростков и детей старше 1 месяца с эпилепсией

– миоклонических судорог у взрослых и детей старше 12 лет с ювенильной миоклонической эпилепсией

– первично-генерализованных тонико-клонических приступов у взрослых и детей старше 12 лет с идиопатической генерализованной эпилепсией

Способ применения и дозы

Терапия может начинаться с внутривенного или перорального введения. Переход на иную форму введения должен осуществляться напрямую, без титрования дозы. Необходимо придерживаться общей суточной дозы и частоты введения.

Препарат Кеппра® принимают внутрь, вне зависимости от приема пищи. Перед применением раствор для приема внутрь можно развести водой в стакане или детской бутылочке. Суточную дозу препарата делят на два одинаковых приема.

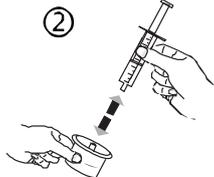
Дозирование препарата осуществляют с помощью мерного шприца, входящего в комплект, объемом 10 мл (что соответствует 1000 мг леветирацетама) с ценой деления 0,25 мл (соответствует 25 мг). Данный шприц предназначен для использования у детей старше 4 лет, подростков и взрослых.

Инструкция по дозированию раствора при помощи градуированного шприца

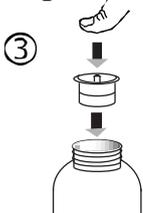
- Откройте флакон: для этого нажмите на колпачок и поверните его против часовой стрелки (рисунок 1).



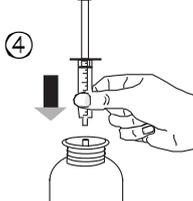
- Отделите адаптер от шприца (рисунок 2).



- Вставьте адаптер шприца в горлышко флакона (рисунок 3). Убедитесь, что он хорошо зафиксирован.



- Возьмите шприц и поместите его в адаптер (рисунок 4).

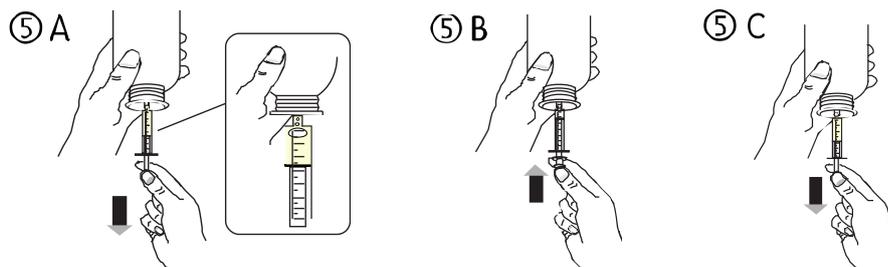


- Переверните флакон вверх дном (рисунок 5).

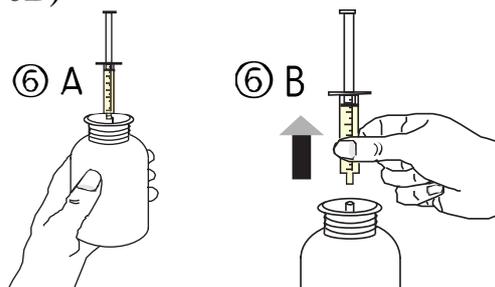


- Наберите в шприц небольшое количество раствора, оттянув поршень вниз (рисунок 5А), затем нажмите на поршень, чтобы удалить пузырьки воздуха из шприца

(рисунок 5B). Отмерьте назначенное Вам количество препарата путем нажатия поршня по направлению вниз (рисунок 5C).



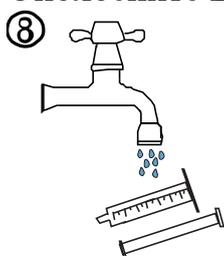
• Переверните флакон в положение согласно рисунку 6A. Удалите шприц из адаптера (рисунок 6B)



• Содержимое шприца введите в стакан с водой или детскую бутылочку, нажимая на поршень до упора (рисунок 7).



• Ополосните шприц водой (рисунок 8).



• Закройте флакон пластиковой крышкой.

Взрослые

Монотерапия

Взрослые и подростки старше 16 лет

Лечение взрослых и подростков старше 16 лет начинают с 250 мг, которые назначаются 2 раза в день. Через 2 недели доза должна быть увеличена до начальной терапевтической дозы - 500 мг дважды в сутки. В дальнейшем доза может увеличиваться на 250 мг каждые 2 недели, в зависимости от клинического ответа на терапию. Максимальная суточная доза составляет 3000 мг (по 1500 мг дважды в сутки).

В качестве вспомогательной терапии

Взрослые и подростки от 18 лет и старше и подростки от 12 до 17 лет с массой тела 50 кг или более

Лечение следует начинать с суточной дозы 500 мг два раза в сутки. Данная доза должна назначаться в первый день курса.

В зависимости от клинического ответа и переносимости препарата, доза может быть увеличена до 1500 мг, назначаемых дважды в сутки. Коррекцию дозы (уменьшение или увеличение) с шагом 500 мг дважды в день можно осуществлять каждые 2-4 недели.

Дети

Врач должен назначать препарат в наиболее подходящей лекарственной форме и дозировке, исходя из массы тела пациента, возраста и необходимой терапевтической дозы.

Монотерапия

Эффективность и безопасность приема препарата Кеппра® у детей и подростков младше 16 лет не установлена.

В качестве вспомогательной терапии

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

Начальная доза составляет 10 мг/кг массы тела два раза в день. В зависимости от клинического ответа и переносимости препарата дозу можно увеличивать до 30 мг/кг массы тела дважды в сутки. Шаг дозы для коррекции не должен превышать 10 мг/кг массы тела дважды в сутки каждые 2 недели. Следует применять минимальную эффективную дозу.

Доза препарата у детей с массой тела 50 кг и выше аналогична взрослым.

Рекомендации по дозировке для детей и подростков

<i>Вес</i>	<i>Стартовая доза: 10 мг/кг дважды в день</i>	<i>Максимальная доза: 30 мг/кг дважды в день</i>
6 кг ⁽¹⁾	60 мг (0.6 мл) дважды в день	180 (1.8 мл) мг дважды в день
10 кг ⁽¹⁾	100 мг (1 мл) дважды в день	300 мг (3 мл) дважды в день
15 кг ⁽¹⁾	150 мг (1.5 мл) дважды в день	450 мг (4.5 мл) дважды в день
20 кг ⁽¹⁾	200 мг (2 мл) дважды в день	600 мг (6 мл) дважды в день
25 кг	250 мг дважды в день	750 мг дважды в день
от 50 кг ⁽²⁾	500 мг дважды в день	1500 мг дважды в день

⁽¹⁾-детям с массой тела 25 кг или менее, желательно начинать лечение препаратом Кеппра® раствор для приема внутрь 100 мг/мл

⁽²⁾- дозировка для детей и подростков весом от 50 кг или более такая же, как у взрослых.

Младенцы в возрасте от 1 месяца до 6 месяцев

Начальная терапевтическая доза составляет 7 мг/кг дважды в день. В зависимости от клинической эффективности и переносимости, доза может быть увеличена до 21 мг/кг, принимаемая дважды в день. Изменение дозы не должно превышать шаг в 7 мг/кг дважды в день каждые две недели. Должна быть использована самая низкая эффективная доза.

Рекомендации по дозировке для младенцев в возрасте от 1 месяца до 6 месяцев

<i>Масса тела</i>	<i>Начальная доза: 7 мг/кг дважды в день</i>	<i>Максимальная доза: 21 мг/кг дважды в день</i>
4 кг	28 мг (0.3 мл) дважды в день	84 мг (0.85 мл) дважды в день
5 кг	35 мг (0.35 мл) дважды в день	105 мг (1.05 мл) дважды в день
7 кг	49 мг (0.5 мл) дважды в день	147 мг (1.5 мл) дважды в день

Шприц объемом 10 мл, вложенный в упаковку, должен использоваться для дозирования у детей от 4 лет и старше. Дозы для младенцев и детей младшего возраста в возрасте от 1 месяца и до 4 лет следует вводить с помощью шприцев меньшего объема, как указано ниже (эти шприцы, не включены в упаковку):

Младенцы в возрасте от 1 месяца до 6 месяцев	Шприц 1 мл	Шприц, градуированный каждые 0,05 мл (соответствует 5 мг)
Младенцы и дети в возрасте от 6 месяцев до 4х лет	Шприц 2 или 3 мл	Шприц, градуированный каждые 0,1 мл (соответствует 10 мг)
Дети 4х лет и старше	Шприц 10 мл	Шприц, градуированный каждые 0,25 мл (соответствует 25 мг)

Пожилые пациенты

Корректировка дозы рекомендуется в случае нарушения функции почек.

Пациенты с почечной недостаточностью

Суточная доза должна быть индивидуализирована в соответствии со степенью почечной дисфункции.

Поскольку леветирацетам выводится почками, пациентам с почечной недостаточностью необходимо подбирать дозу, исходя из клиренса креатинина.

Клиренс креатинина (КК) для взрослых и подростков с массой тела более 50 кг можно рассчитать на основании концентрации креатинина в сыворотке по следующей формуле:

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

Клиренс креатинина у женщин вычисляется путем умножения полученного значения на 0,85.

Коррекцию на площадь поверхности тела (ППТ) производят по следующей формуле:

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

Схема дозирования для взрослых и подростков весом 50 кг и более с нарушениями функции почек

<i>Почечная недостаточность</i>	<i>КК (мл/мин) (мл/мин/1,73 м²)</i>	<i>Схема дозирования</i>
Нормальная функция почек	> 80	500-1500 мг дважды в день
Незначительная степень нарушения	50-79	500–1000 мг дважды в день
Умеренная степень нарушения	30-49	250–750 мг дважды в день
Тяжелая степень нарушения	< 30	250–500 мг дважды в день
Терминальная стадия – пациенты на диализе*	-	500–1000 мг один раз в день **

* В первый день лечения рекомендуется прием насыщающей дозы 750 мг

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

У детей с нарушениями функции почек дозу леветирацетама необходимо корректировать согласно степени почечной недостаточности.

Клиренс креатинина (КК) в мл/мин/1,73 м² у подростков, детей и младенцев можно вычислить на основании сывороточного уровня креатинина (мг/дл) по следующей формуле (формула Шварца):

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

$K_s=0,55$ в случае детей до 13 лет и подростков-девочек; в случае подростков-мальчиков $k_s=0,7$.

Схема дозирования у детей и подростков с массой тела меньше 50 кг с нарушением функции почек

Стадия	Клиренс креатинина (мл/мин/1.73м ²)	Дозировка (доза для раствора для приёма внутрь) и частота ⁽¹⁾	
		Младенцы от 1 до 6 месяцев	Младенцы от 6 до 23 месяцев, дети и подростки с массой тела менее 50 кг
Нормальная функция почек	> 80	От 7 до 21 мг/кг (0.07 до 0.21 мл/кг) дважды в день	От 10 до 30 мг/кг (0.10 до 0.30 мл/кг) дважды в день
Незначительная степень нарушения	50-79	От 7 до 14 мг/кг (от 0.07 до 0.14 мл/кг), дважды в день	От 10 до 20 мг/кг (от 0.10 до 0.20 мл/кг), дважды в день
Умеренная степень нарушения	30-49	От 3.5 до 10.5 мг/кг (0.035 до 0.105 мл/кг) дважды в день	От 5 до 15 мг/кг (0.05 до 0.15 мл/кг) дважды в день
Тяжелая степень нарушения	< 30	От 3.5 до 7 мг/кг (0.035 до 0.07 мл/кг) дважды в день	От 5 до 10 мг/кг (от 0.05 до 0.10 мл/кг) дважды в день
Пациенты с терминальной (декомпенсированной) стадией почечной недостаточности, находящиеся на диализе	--	От 7 до 14 мг/кг (от 0.07 до 0.14 мл/кг) один раз в день ^{(2) (4)}	От 10 до 20 мг/кг (от 0.10 до 0.20 мл/кг) один раз в день ^{(3) (5)}

⁽¹⁾ Раствор для приема внутрь следует использовать при дозах менее 250 мг, в дозах, не кратных 250 мг, когда невозможно соблюдать рекомендации по дозированию путем приема нескольких таблеток, и для пациентов, которые не могут глотать таблетки.

⁽²⁾ 10.5 мг/кг (0.105 мл/кг) доза рекомендуется в первый день лечения леветирацетамом.

⁽³⁾ 15 мг/кг (0.15 мл/кг) доза рекомендуется в первый день лечения леветирацетамом.

⁽⁴⁾ После диализа, рекомендуется дополнительная доза от 3.5 до 7 мг/кг (0,035 до 0,07 мл/кг).

⁽⁵⁾ После диализа, рекомендуется дополнительная доза от 5 до 10 мг/кг (0.05 до 0.10 мл/кг).

Печеночная недостаточность

При слабых и умеренных нарушениях функции печени коррекция дозы не требуется. У пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени снижение клиренса креатинина может не в полной мере отображать степень нарушения функции почек, поэтому пациентам с клиренсом креатинина <60 мл/мин/1,73 м² суточную дозу рекомендуется снизить на 50 %.

Побочные действия

Наиболее частыми побочными реакциями были назофарингит, утомляемость, головная боль, сонливость, головокружение.

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

встречаемости определяется следующим образом: *очень часто* ($\geq 1/10$), *часто* ($\geq 1/100$ и $< 1/10$), *нечасто* ($\geq 1/1\ 000$ и $< 1/100$), *редко* ($\geq 1/10\ 000$ и $< 1/1\ 000$), *очень редко* ($< 1/10\ 000$).

Очень часто

- назофарингит
- сонливость
- головная боль

Часто

- анорексия (чаще при сопутствующем назначении с топираматом)
- депрессия, агрессия, беспокойство, бессонница, нервозность, раздражительность
- судороги, нарушение равновесия, головокружение, летаргия, тремор
- вертиго
- кашель
- боль в области живота, диарея, диспепсия, тошнота, рвота
- сыпь
- астения/утомляемость

Нечасто

- тромбоцитопения, лейкопения
- снижение/увеличение массы тела
- попытки суицида, суицидальные мысли, психические расстройства, нарушение поведения, галлюцинации, гнев, смятение, панические атаки, эмоциональная лабильность/смена настроения, тревога
- амнезия, нарушение памяти, атаксия/нарушения координации, парестезии, расстройство внимания
- диплопия, нечеткость зрения
- патологические результаты печеночных проб
- алоpecia (регрессия при отмене препарата), экзема, зуд
- мышечная слабость, миалгия
- травмы

Редко

- инфекции
- панцитопения (в некоторых случаях – супрессия костного мозга), нейтропения, агранулоцитоз
- лекарственные реакции в виде эозинофилии и системных реакций (DRESS), гиперчувствительность (включая ангионевротический отек и анафилаксию)
- гипонатриемия
- суицид, патологическое мышление, расстройство личности
- хореоатетоз, дискинезия, гиперкинезия
- панкреатит
- нарушение функции печени, гепатит
- острое поражение почек
- токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, мультиформная эритема
- рабдомиолиз и повышение активности креатинфосфокиназы в крови¹

¹ Распространенность значительно выше у пациентов японской национальности по сравнению с пациентами других национальностей.

После применения леветирацетама в редких случаях была отмечена энцефалопатия. Эти нежелательные эффекты, как правило, возникали в начале терапии (от нескольких дней до нескольких месяцев) и были обратимыми после прекращения терапии.

Описание отдельных нежелательных реакций

При одновременном применении леветирацетама с топираматом повышается вероятность развития анорексии.

В ряде случаев наблюдалось восстановление волосяного покрова, после отмены леветирацетама.

В некоторых случаях панцитопении было обнаружено угнетение костного мозга.

Дети

При сравнении данных, полученных при лечении 645 детей в возрасте от 4 до 16 лет, было выявлено, что профиль побочных реакций между детьми и взрослыми аналогичен за исключением поведенческих и психических расстройств, которые встречаются с большей частотой у детей. У данной когорты следующие побочные реакции встречаются чаще, чем у взрослых: рвота, тревога, перемены настроения, лабильность, агрессия, атипичное поведение, летаргия.

Противопоказания

- гиперчувствительность к леветирацетамаму, другим производным пирролидона или любому вспомогательному компоненту препарата
- детский возраст до 1 месяца (эффективность и безопасность не установлены)

Лекарственные взаимодействия

Противоэпилептические препараты

Леветирацетам не влияет на концентрацию известных противоэпилептических препаратов в сыворотке крови (фенитоин, карбамазепин, вальпроевая кислота, фенобарбитал, ламотриджин, топирамат, габапентин и примидон).

Как и у взрослых, в детской популяции не наблюдалось значительного взаимодействия лекарственных препаратов при назначении препарата Кеппра® в дозе 60 мг/кг/сутки.

Оценка показателей фармакокинетики у детей и подростков с эпилепсией (4-17 лет) подтвердила, что дополнительная терапия препаратом Кеппра® при приеме внутрь не влияла на концентрацию препаратов карбамазепина и вальпроата, принимаемых совместно с леветирацетамом. Тем не менее, клиренс леветирацетама у детей, получавших фермент-индуцируемые противоэпилептические средства, был на 20 % выше, чем у детей, которые не принимали такие препараты.

Коррекции дозы не требуется.

Пробенецид

Пробенецид (блокатор почечной канальцевой секреции) при применении по 500 мг четыре раза в сутки ингибирует почечный клиренс первичного метаболита, но не самого леветирацетама. Тем не менее, концентрация данного метаболита остается низкой.

Метотрексат

При одновременном применении леветирацетама и метотрексата сообщалось о снижении клиренса метотрексата, приводящем к повышению/удлинению концентрации метотрексата в крови до потенциально токсичных уровней. У пациентов, получающих лечение обоими препаратами одновременно, следует тщательно контролировать концентрации метотрексата и леветирацетама в крови.

Оральные контрацептивы, дигоксин и варфарин

Препарат Кеппра® в суточной дозе 1000 мг не влияет на фармакокинетику пероральных контрацептивов (этинилэстрадиола и левоноргестрела).

Препарат Кеппра® в суточной дозе 2000 мг не влияет на фармакокинетику дигоксина и варфарина.

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

Слабительные средства

Были получены единичные сообщения о сниженной эффективности леветирацетама при одновременном применении осмотического слабительного макрогола и леветирацетама для приема внутрь. Поэтому макрогол не следует принимать внутрь в течение одного часа до и одного часа после приема леветирацетама.

Пища и алкоголь

Прием пищи не влияет на степень всасывания леветирацетама, однако скорость всасывания несколько замедляется. Данные о взаимодействии препарата Кеппра® с алкоголем отсутствуют.

Особые указания

Отмена препарата

В соответствии с текущей клинической практикой, в случае необходимости отмены препарата ее необходимо производить постепенно (снижая разовую дозу на 500 мг каждые 2-4 недели у пациентов с массой тела более 50 кг). У детей грудного возраста старше 6 месяцев, детей и подростков с массой тела менее 50 кг снижение дозы не должно превышать 10 мг/кг массы тела дважды в день каждые 2 недели; у детей грудного возраста младше 6 месяцев: снижение дозы не должно превышать 7 мг/кг два раза в сутки каждые две недели.

Почечная или печеночная недостаточность

Назначение препарата Кеппра® пациентам с почечной или печеночной недостаточностью может потребовать коррекции дозы препарата. У пациентов с тяжелой степенью печеночной недостаточности необходимо оценить функции почек перед началом терапии.

Острое поражение почек

Применение леветирацетама в очень редких случаях было связано с острым поражением почек, время до начала проявлений составляло от нескольких дней до нескольких месяцев.

Число клеток крови

В редких случаях, как правило в начале терапии, в связи с применением леветирацетама было описано уменьшение числа клеток крови (нейтропения, агранулоцитоз, лейкопения, тромбоцитопения и панцитопения). Рекомендуется проведение развернутого анализа крови у пациентов с выраженной слабостью, пиретической реакцией, рецидивирующими инфекциями или нарушениями свертываемости крови.

Депрессия/суицидальные мысли

Исходя из полученных сообщений о случаях суицида, суицидальных намерениях и попыток суицида на фоне применения противоэпилептических препаратов, включая леветирацетам, пациентов следует предупредить о необходимости сообщать лечащему врачу о появлении каких-либо симптомов депрессии или суицидальных намерений.

Пациенты должны находиться под медицинским наблюдением на предмет возникновения суицидальных намерений и попыток суицида, хотя оценка риска увеличения данных расстройств на фоне приема противоэпилептических препаратов показала, что степень риска возрастает незначительно. Механизм возникновения данных рисков неизвестен.

Дети

Существующие данные о применении препарата у детей не указывают на какое-либо нежелательное воздействие на развитие и созревание. Однако, отдаленные последствия применения препарата на способность к обучению, интеллектуальное развитие, рост, функцию эндокринных желез, половое созревание и фертильность остаются неизвестными.

Кеппра, раствор для орального применения, 100 мг/мл содержит метилпарагидроксибензоат (E218) и пропилпарагидроксибензоат (E216), которые могут вызывать аллергические реакции (возможно с задержкой).

В нем также содержится жидкость мальтита, больные с редкими наследственными заболеваниями непереносимости фруктозы не должны принимать этот лекарственный препарат.

Вспомогательные вещества с известным эффектом:

Каждый мл содержит 2,7 мг метилпарагидроксибензоата (E218), 0,3 мг пропилпарагидроксибензоата (E216) и 300 мг жидкости мальтита.

Беременность и период лактации

Фертильность

Потенциальные риски неизвестны.

Беременность

Не рекомендуется применять препарат Кеппра® у беременных женщин и женщин детородного возраста, не применяющих методов контрацепции, до точного установления отсутствия беременности.

Данные, полученные в ходе постмаркетинга по нескольким перспективным регистрам беременности, задокументировали результаты в более 1000 женщин подверглись монотерапии леветирацетамом в течение первого триместра беременности. Не указывают на существенное повышение риска возникновения серьезных врожденных пороков развития, хотя тератогенный риск нельзя исключить полностью. Терапия несколькими противоэпилептическими лекарственными препаратами ассоциирована с более высоким риском возникновения врожденных пороков развития, чем монотерапия, и, следовательно, следует рассмотреть возможность монотерапии.

Физиологические изменения во время беременности могут влиять на концентрацию леветирацетама в плазме крови. Во время беременности отмечено снижение концентрации леветирацетама в плазме крови. Это снижение более выражено в третьем триместре (до 60 % от исходной концентрации в период до беременности). Следует обеспечить надлежащее клиническое ведение беременных женщин во время лечения леветирацетамом. Прекращение противоэпилептической терапии может привести к обострению заболевания, что может нанести вред здоровью, как матери, так и плода.

Период лактации

Леветирацетам экскретируется в грудное молоко. Кормление грудью в период лечения не рекомендуется. При применении препарата Кеппра® кормящими матерями необходимо провести оценку пользы и риска от приема/отмены препарата.

Особенности влияния лекарственного препарата на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами

Леветирацетам оказывает незначительное или умеренное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

В связи с возможной различной индивидуальной чувствительностью к препарату некоторые пациенты могут испытывать сонливость или другие симптомы со стороны центральной нервной системы, особенно в начале лечения или после увеличения дозы. Поэтому таким пациентам рекомендуется соблюдать осторожность при выполнении задач, требующих навыка, например, при управлении транспортными средствами или работе с механизмами. Пациентам рекомендуется не управлять транспортными средствами или не работать с механизмами, пока не будет установлено, что их способность осуществлять такие виды деятельности не нарушена.

Передозировка

Симптомы: сонливость, агрессия, угнетение сознания, угнетение дыхания, кома.

Лечение: Специфического антидота для леветирацетама нет. При необходимости обеспечивают симптоматическое лечение в клинике с применением гемодиализа (эффективность диализа для леветирацетама – 60 %, для его основного метаболита – 74 %).

Дальнейшее ведение пациентов следует осуществлять в соответствии с клиническими показаниями или рекомендациями национального токсикологического центра.

Форма выпуска и упаковка

По 300 мл раствора помещают во флакон из темного стекла (тип III), укупоренный навинчивающейся пластмассовой крышкой белого цвета с устройством против вскрытия детьми флакона.

По 1 флакону в комплекте с мерным шприцем из полипропилена/полиэтилена и адаптером из полиэтилена вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в картонную пачку.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 30 °С.

После вскрытия флакон хранить при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения

3 года в оригинальной упаковке, 7 месяцев - после первого вскрытия флакона.

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Производитель

НекстФарма САС, Франция

17, Route de Meulan, F - 78520 Limay, France

Держатель регистрационного удостоверения

ГлаксоСмитКляйн Экспорт Лтд., Великобритания

Наименование, адрес и контактные данные (телефон, факс, электронная почта) организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства

ТОО «ГСК Казахстан»

050059, г.Алматы, пр.Нурсултан Назарбаев, 273

Тел.: +7 727 259 09 96

факс: + 7 727 258 28 92

Адрес электронной почты: kaz.med@gsk.com