

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ
(информация для специалистов)
КЕППРА®

- Перед началом применения данного лекарственного препарата внимательно прочтите этот листок – вкладыш, поскольку в нем содержится важная для Вас информация
- Сохраните этот листок-вкладыш. Возможно, Вам понадобится прочесть его снова.
 - если у Вас возникли дополнительные вопросы, обратитесь к врачу.
- Этот лекарственный препарат прописан только Вам. Не передавайте его другим лицам. Это может нанести им вред, даже если симптомы их заболевания совпадают с Вашими.

Торговое патентованное название: Кеппра®

Международное непатентованное название: леветирацетам

Химическое название: (-)-(S)- α -этил-2-оксо-1-пирролидин-ацетамид

Лекарственная форма: таблетки покрытые пленочной оболочкой.

Состав

В 1 таблетке 250 мг содержится:

активное вещество: леветирацетам – 250 мг;

вспомогательные вещества: кроскармеллоза натрия 10,750 мг, макрогол 6000 2,500 мг, кремния диоксид 5,188 мг, магния стеарат 0,313 мг; опадрай 85F20694 - 8,063 мг [краситель индигокармин (E132), макрогол 3350, поливиниловый спирт частично гидролизованный, тальк, титана диоксид (E171)].

В 1 таблетке 500 мг содержится:

активное вещество: леветирацетам – 500 мг;

вспомогательные вещества: кроскармеллоза натрия 21,500 мг, макрогол 6000 5,000 мг, кремния диоксид 10,375 мг, магния стеарат 0,625 мг; опадрай 85F32004 -16,125 мг [краситель железа оксид желтый (E172), макрогол 3350, поливиниловый спирт частично гидролизованный, тальк, титана диоксид (E171)].

В 1 таблетке 1000 мг содержится:

активное вещество: леветирацетам – 1000 мг;

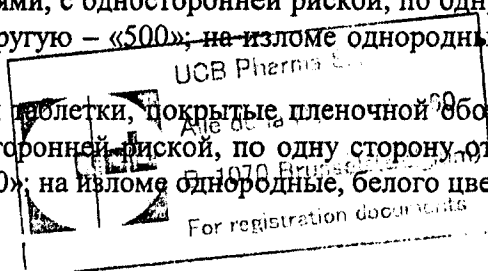
вспомогательные вещества: кроскармеллоза натрия 43,000 мг, макрогол 6000 10,000 мг, кремния диоксид 20,750 мг, магния стеарат 1,250 мг; опадрай 85F18422-32,250 мг [макрогол 3350, поливиниловый спирт частично гидролизованный, тальк, титана диоксид (E171)].

Описание

Таблетки 250 мг: голубые овальной формы таблетки, покрытые пленочной оболочкой, с двояковыпуклыми поверхностями, с односторонней риской, по одну сторону от которой имеется гравировка «ucb», по другую – «250»; на изломе однородные, белого цвета.

Таблетки 500 мг: светло-желтые овальной формы таблетки, покрытые пленочной оболочкой, с двояковыпуклыми поверхностями, с односторонней риской, по одну сторону от которой имеется гравировка «ucb», по другую – «500»; на изломе однородные, белого цвета.

Таблетки 1000 мг: белые овальной формы таблетки, покрытые пленочной оболочкой, с двояковыпуклыми поверхностями, с односторонней риской, по одну сторону от которой имеется гравировка «ucb», по другую – «1000»; на изломе однородные, белого цвета.



Фармакотерапевтическая группа: противосудорожное 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 противосудорожных лекарственных средств. Механизм действия леветирацетама до конца не изучен, но очевидно, что он отличается от механизма действия известных противосудорожных препаратов. Один из предполагаемых механизмов основан на доказанном связывании с гликопротеином синаптических везикул SV2A, содержащемся в сером веществе головного и спинного мозга. Считается, что таким образом реализуется противосудорожный эффект, который выражен в противодействии гиперсинхронизации нейронной активности. Так же леветирацетам воздействует на рецепторы ГАМК и глициновые рецепторы, модулируя данные рецепторы через различные эндогенные агенты. Не изменяет нормальную нейротрансмиссию, однако подавляет эпилептиформные нейрональные вспышки, индуцированные ГАМК-агонистом бикакулином, и возбуждение глутаматных рецепторов. Активность препарата подтверждена в отношении как фокальных, так и генерализованных эпилептических припадков (эпилептиформные проявления / фотопароксизмальная реакция).

Фармакокинетика.

Всасывание. После приема внутрь леветирацетам хорошо абсорбируется из желудочно-кишечного тракта. Всасывание происходит полностью и носит линейный характер, благодаря чему концентрация в плазме крови может быть предсказана, исходя из принятой дозы леветирацетама, выраженной в мг/кг массы тела. Степень всасывания не зависит от дозы и времени приема пищи. Биодоступность составляет примерно 100 %. Максимальная концентрация в плазме (C_{max}) достигается через 1,3 ч после перорального приема леветирацетама в дозе 1000 мг и при однократном приеме составляет 31 мкг/мл, после повторного приема (2 раза в сутки) – 43 мкг/мл. Равновесное состояние достигается через 2 суток при двукратном приеме препарата.

Фармакокинетика леветирацетама у детей носит линейный характер в интервале доз от 20 до 60 мг/кг/сут, C_{max} достигается через 0,5-1 ч.

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

Метаболизм. Образование первичного фармакологически неактивного метаболита (исб L057) происходит без участия цитохрома P450 печени. Леветирацетам не влияет на ферментативную активность гепатоцитов.

Выведение. Период полувыведения ($T_{1/2}$) из плазмы крови взрослого человека составляет 7 ± 1 ч и не зависит от способа введения и режима дозирования. Средняя величина общего клиренса составляет 0,96 мл/мин/кг. 95 % препарата выводится почками. Почечный клиренс леветирацетама и его метаболита составляет 0,6 и 4,2 мл/мин/кг, соответственно.

У пациентов пожилого возраста $T_{1/2}$ увеличивается до 10-11 ч, что связано с нарушением функции почек у этой категории людей. У пациентов с нарушением функции почек клиренс леветирацетама и его первичного метаболита коррелирует с клиренсом креатинина. Поэтому пациентам с почечной недостаточностью рекомендуется подбор дозы в зависимости от клиренса креатинина. В

СОГЛАСОВАНО
 МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
 РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
 Приказ Министерства здравоохранения
 Республики Беларусь

терминальной стадии почечной недостаточности у взрослых пациентов $T_{1/2}$ составляет 25 часов в период между сеансами диализа и 3,1 часа во время диализа. В течение 4-часового сеанса диализа удаляется до 51 % леветирацетама.

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

$T_{1/2}$ у детей после однократного перорального введения препарата в дозе 20 мг/кг массы тела составляет 5-6 ч. Общий клиренс леветирацетама у детей примерно на 40 % выше, чем у взрослых и находится в прямой зависимости от массы тела.

Показания к применению

В качестве монотерапии (препарат первого выбора) при лечении:

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

В составе дополнительной терапии при лечении:

- парциальных припадков с вторичной генерализацией или без таковой у взрослых и детей старше 6 лет, страдающих эпилепсией;
- миоклонических судорог у взрослых и подростков старше 12 лет, страдающих ювенильной миоклонической эпилепсией;
- первично-генерализованных судорожных (тонико-клонических) припадков у взрослых и подростков старше 12 лет, страдающих идиопатической генерализованной эпилепсией.

Противопоказания

- повышенная чувствительность к леветирацетаму или другим производным пирролидона, а также к любым компонентам препарата;

С осторожностью

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

Способ применения и дозы

Внутрь, независимо от приема пищи.

Суточную дозу препарата делят на два приема в одинаковой дозе.

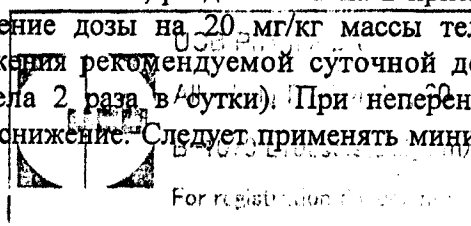
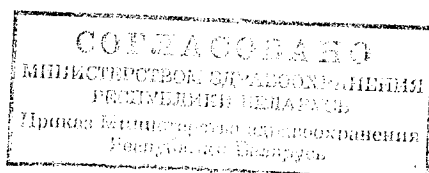
Таблетки принимают, запивая достаточным количеством жидкости.

Монотерапия

Взрослым и подросткам старше 16 лет лечение следует начинать с суточной дозы 500 мг, разделенной на 2 приема (по 250 мг 2 раза в сутки). Через 2 недели доза может быть увеличена до начальной терапевтической – 1000 мг (по 500 мг 2 раза в сутки). Максимальная суточная доза составляет 3000 мг (по 1500 мг 2 раза в сутки).

В составе дополнительной терапии

Детям старше 6 лет и подросткам (от 12 до 17 лет) с массой тела менее 50 кг лечение следует начинать с суточной дозы 20 мг/кг массы тела, разделенной на 2 приема (по 10 мг/кг массы тела 2 раза в сутки). Изменение дозы на 20 мг/кг массы тела может осуществляться каждые 2 недели до достижения рекомендуемой суточной дозы – 60 мг/кг массы тела (по 30 мг/кг массы тела 2 раза в сутки). При непереносимости рекомендуемой суточной дозы возможно ее снижение. Следует применять минимальную



эффективную дозу. Врач должен назначить препарат в наиболее подходящей лекарственной форме и дозировке в зависимости от массы тела пациента и необходимой терапевтической дозы.

Детям с массой тела 20 кг или менее рекомендуется начинать лечение с приема препарата в форме раствора для приема внутрь.

Детям с массой тела более 50 кг дозирование осуществляют по схеме, приведенной для взрослых.

Взрослым и подросткам (от 12 до 17 лет) с массой тела более 50 кг лечение следует начинать с суточной дозы 1000 мг, разделенной на 2 приема (по 500 мг 2 раза в сутки). В зависимости от клинической реакции и переносимости препарата суточная доза может быть увеличена до максимальной – 3000 мг (по 1500 мг 2 раза в сутки). Изменение дозы на 500 мг 2 раза в сутки может осуществляться каждые 2-4 недели.

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

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

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

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

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

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

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

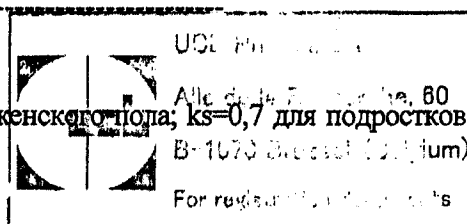
Детям с почечной недостаточностью коррекцию дозы леветирацетама следует производить с учетом степени почечной недостаточности.

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

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

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

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь



Дозирование для детей и подростков весом менее 50 кг с нарушением функции почек.

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

(1) 15 мг/кг (0,15 мл/кг) рекомендованная нагрузочная доза в первый день лечения

(2) рекомендованная поддерживающая доза после диализа 5-10 мг/кг (0,05-0,10 мл/кг)

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

Если вы забыли принять таблетку Кеппра®, примите таблетку как можно скорее, пока не приблизилось время очередного приема. Если подошло время для приема следующей дозы лекарства, не принимайте пропущенную дозу. Нельзя удваивать дозировку лекарственного средства. Для компенсации пропущенной! Далее препарат принимается согласно рекомендованному режиму дозирования.

Не прекращайте прием Кеппра® без предварительной консультации с лечащим врачом!

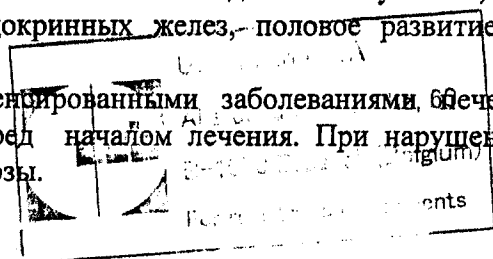
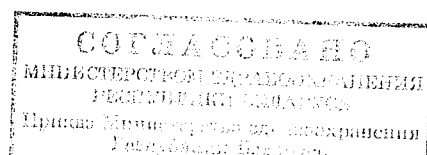
Меры предосторожности

Если требуется прекратить прием препарата, то отмену лечения рекомендуется осуществлять постепенно уменьшая разовую дозу на 500 мг каждые 2-4 недели (у взрослых и подростков весом больше чем 50 кг). У детей снижение дозы не должно превышать 10 мг/кг массы тела 2 раза сутки каждые 2 недели.

Сопутствующие противоэпилептические лекарственные препараты (в период перевода пациентов на терапию леветирацетамом) желательно отменять постепенно.

Имеющиеся сведения о применении препарата у детей не свидетельствуют о каком-либо его отрицательном влиянии на развитие и половую зрелость. Однако отдаленные последствия влияния терапии леветирацетамом на способность детей к обучению, их интеллектуальное развитие, рост, функции эндокринных желез, половое развитие и фертильность остаются неизвестными.

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



В связи с имеющимися сообщениями о случаях суицида, суицидальных намерений и попыток суицида при лечении леветирацетамом следует предупреждать пациентов о необходимости немедленно сообщать лечащему врачу о появлении любых симптомов депрессии или суицидальных намерений.

Передозировка

Симптомы: сонливость, возбуждение, тревожность, агрессивность, угнетение сознания, угнетение дыхания, кома.

Лечение: в остром периоде – искусственный вызов рвоты и промывание желудка с последующим назначением активированного угля. Специфического антидота для леветирацетама нет. При необходимости проводится симптоматическое лечение в условиях стационара с использованием гемодиализа (эффективность диализа для леветирацетама составляет 60 %, для его первичного метаболита – 74 %).

Побочное действие

Возможные побочные эффекты приведены ниже по системам организма и частоте возникновения: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $<1/10$), частота неизвестна (из-за недостаточности данных).

Со стороны нервной системы

Очень часто: сонливость, утомляемость, астения.

Часто: амнезия, атаксия, судороги, головокружение, головная боль, гиперкинезия, тремор, нарушение равновесия, снижение концентрации внимания, ухудшение памяти.

Постмаркетинговые сообщения (частота неизвестна): парестезии, хореоатетоз, дискинезия.

Со стороны психики

Часто: возбуждение, депрессия, эмоциональная лабильность, переменчивость настроения, враждебность/агрессивность, бессонница, нервозность, раздражительность, расстройства личности, нарушение мышления.

Постмаркетинговые сообщения (частота неизвестна): поведенческие расстройства, тревога, гневливость, спутанность сознания, галлюцинации, психотические расстройства, суицид, попытки суицида и суицидальные намерения.

Со стороны органа зрения

Часто: диплопия, нечеткость зрения.

Со стороны дыхательной системы

Часто: усиление кашля, назофарингит, инфекции

Со стороны пищеварительной системы

Часто: абдоминальная боль, диарея, диспепсия, тошнота, рвота, анорексия, повышение массы тела. Риск анорексии возрастает при одновременном приеме с топираматом.

Постмаркетинговые сообщения (частота неизвестна): панкреатит, печеночная недостаточность, гепатит, снижение массы тела, изменение функциональных проб печени.

Со стороны кожных покровов

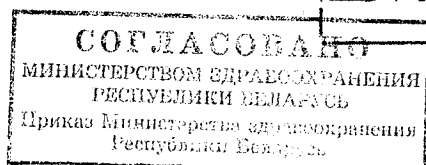
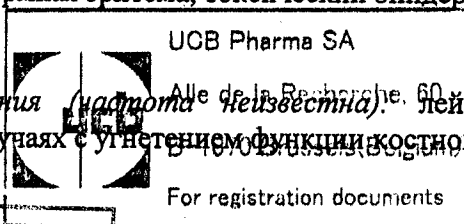
Часто: кожная сыпь, экзема, зуд.

Постмаркетинговые сообщения (частота неизвестна): алопеция (в ряде случаев восстановление волосяного покрова наблюдалось после отмены препарата), синдром Стивенса Джонсона, мультиформная эритема, токсический эпидермальный некролиз.

Изменения со стороны крови

Часто: тромбоцитопения.

Постмаркетинговые сообщения (частота неизвестна): лейкопения, нейтропения, панцитопения (в некоторых случаях с угнетением функции костного мозга).



Прочие

Часто: миалгия, вертиго, случайные повреждения.

Как показали исследования полученные данные у детей и подростков были схожи с данными, полученными у взрослых, за исключением побочных эффектов, которые влияют на поведение и психику. Они встречались чаще у детей, чем у взрослых. У детей и подростков в возрасте 4-16 лет были рвота (очень часто, 11,2%), возбуждение (часто, 3,4%), перепады настроения (часто, 2,1%), эмоциональная лабильность (часто, 1,7%), агрессия (часто, 8,2%), аномальное поведение (часто, 5,6%) и сонливость (часто, 3,9%), чем в других возрастных группах или по всему профилю побочных эффектов.

При появлении побочных эффектов сообщите об этом лечащему врачу. Это касается всех возможных побочных эффектов, включая и таковые, не описанные в данном листке-вкладыше.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Если в настоящее время или в недавнем прошлом Вы принимали другие лекарственные средства, сообщите об этом врачу.

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

Клиренс леветирацетама был на 22 % выше у детей, принимающих энзим-индуцированные противоэпилептические средства по сравнению с детьми, не принимающими их. Снижение почечной секреции первичного метаболита наблюдалось при приеме пробенецида в дозе 500 мг 4 раза в день. Эффект леветирацетама при одновременном приеме с пробенецидом не изучался, также он неизвестен при приеме с нестероидными противовоспалительными средствами, сульфаниламидами и метотрексатом.

Леветирацетам в суточной дозе 1000 мг не изменяет фармакокинетику пероральных противозачаточных средств (этинилэстрадиола и левоноргестрела).

Леветирацетам в суточной дозе 2000 мг не изменяет фармакокинетику дигоксина и варфарина.

Дигоксин, пероральные противозачаточные средства и варфарин не влияют на фармакокинетику леветирацетама.

Нет данных о влиянии антацидов на абсорбцию леветирацетама.

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

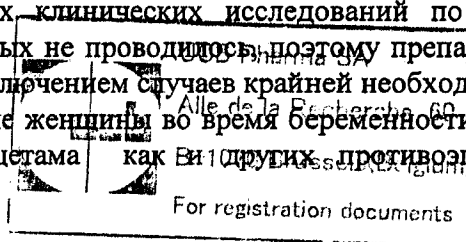
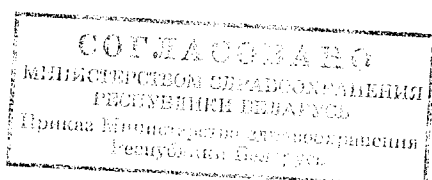
Данных по взаимодействию леветирацетама с алкоголем нет.

Применение во время беременности и лактации

Если Вы беременны или кормите грудью, если Вы предполагаете, что беременны или не исключаете у себя вероятности наступления беременности, сообщите об этом своему лечащему врачу.

Адекватных и строго контролируемых клинических исследований по безопасности применения леветирацетама у беременных не проводилось, поэтому препарат не следует назначать во время беременности, за исключением случаев крайней необходимости.

Физиологические изменения в организме женщины во время беременности могут влиять на концентрацию в плазме леветирацетама как и у других противоэпилептических



препаратов. 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. Перерывы в проведении противоэпилептической терапии могут привести к ухудшению течения заболевания, что может нанести вред здоровью как матери, так и плода.

Леветирацетам выделяется с грудным молоком, поэтому грудное вскармливание при лечении препаратом не рекомендуется. Однако, если лечение леветирацетамом необходимо в период кормления, соотношение риск/польза должно быть тщательно взвешено относительно важности кормления.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Влияние препарата Кеппра® на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами специально не изучалось. Тем не менее, в силу различной индивидуальной чувствительности к препарату со стороны центральной нервной системы в период лечения (у некоторых пациентов может наблюдаться сонливость) необходимо воздерживаться от вождения автотранспорта и занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Формы выпуска

Таблетки покрытые пленочной оболочкой 250 мг, 500 мг, 1000 мг.

По 10 таблеток в контурной ячейковой упаковке (блистере) [ПВХ / фольга алюминиевая].

По 3 или 6 блистеров вместе с инструкцией по применению в картонной пачке.

Срок годности

3 года.

Не применять по истечении срока годности.

Условия хранения

При температуре не выше 25 °С, в сухом месте.

Хранить в недоступном для детей месте!

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Владелец РУ

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

Производитель

ЮСБ Фарма СА, Шемин дю Форе, В-1420 Брайн-л' Аллю – БЕЛЬГИЯ.

Вопросы и претензии потребителей направлять по адресу:

Москва, 105082, Переведеновский пер., д.13, стр. 21.

Тел.: (495) 644 - 3322;

факс: (495) 644 – 3329.



UCB Pharma SA

Alle de la Recherche, 60

B-1070 Brussels (Belgium)

For registration documents

