

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

КЕППРА®

(Керпра®)

Склад:

діюча речовина: levetiracetam;

1 мл розчину містить леветирацетаму 100 мг;

допоміжні речовини: кислота лимонна моногідрат, амонію гліциризинат, натрію цитрат, метилпарабен (Е 218), пропілпарабен (Е 216), гліцерин 85 % (Е 422), мальтит рідкий (Е 965), калію ацесульфам (Е 950), смакова добавка виноградна Firmenich 501040А, вода очищена.

Лікарська форма. Розчин оральний.

Основні фізико-хімічні властивості: прозора рідина.

Фармакотерапевтична група. Протиепілептичні засоби. Леветирацетам.

Код АТХ N03A X14.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Леветирацетам, активна речовина, похідна піролідону (S-енантіомер альфа-етил-2-оксо-1-піролідин-ацетаміду), за хімічною структурою відрізняється від відомих протиепілептичних лікарських засобів.

Механізм дії

Механізм дії леветирацетаму недостатньо вивчений. На підставі проведених досліджень *in vitro* і *in vivo* припускають, що леветирацетам не змінює основні характеристики нервової клітини і нормальну нейротрансмісію. Дослідження *in vitro* показали, що леветирацетам впливає на внутрішньонейрональні рівні Ca^{2+} шляхом часткового пригнічення току через Ca^{2+} канали N-типу та зниження вивільнення Ca^{2+} з інтранейрональних депо. Він також частково нівелює пригнічення ГАМК- та гліцин-регульованого току, зумовлене дією цинку та β -карболінами. Крім того, у ході досліджень *in vitro* леветирацетам зв'язувався зі специфічними ділянками у тканинах мозку гризунів. Місцем зв'язування є білок синаптичних везикул 2A, що бере участь у злитті везикул та вивільненні нейротрансмітерів. Спорідненість (у ранговому порядку) леветирацетаму та відповідних аналогів з білком синаптичних везикул 2A корелювала із

потужністю їх протисудомної дії у моделях аудіогенної епілепсії у мишей. Ці результати дають змогу припустити, що взаємодія між леветирацетамом та білком синаптичних везикул 2A може частково

пояснювати механізм протиепілептичної дії препарату.

Фармакодинамічні ефекти

Леветирацетам забезпечує захист від судом у широкому спектрі моделей парціальних та первинно генералізованих нападів у тварин, не спричиняючи просудомного ефекту. Основний метаболіт неактивний.

У людини активність препарату підтверджена як щодо парціальних, так і генералізованих епілептичних нападів (епілептиформні прояви/ фотопароксизмальна реакція), що свідчить про широкий спектр фармакологічного профілю леветирацетаму.

Фармакокінетика.

Леветирацетам характеризується високою розчинністю та проникністю. Фармакокінетика має лінійний характер та характеризується низькою між- та інтрасуб'єктною мінливістю. Після повторного застосування препарату кліренс не змінюється. Ознак впливу статі, раси чи циркадного ритму на фармакокінетику не відзначалося. Профіль фармакокінетики був подібним у здорових добровольців та хворих на епілепсію.

Завдяки повному та лінійному всмоктуванню рівні препарату у плазмі можна передбачити за пероральною дозою леветирацетаму, вираженою у мг/кг маси тіла. Тому відстежувати плазмові рівні леветирацетаму немає потреби.

У дорослих та дітей відзначалася значна кореляція між концентрацією препарату у слині та плазмі (співвідношення концентрацій у слині/плазмі коливалося від 1 до 1,7 після прийому таблеток для перорального застосування та через 4 години після прийому орального розчину).

Дорослі та підлітки

Всмоктування.

Леветирацетам швидко всмоктується після перорального застосування. Абсолютна пероральна біодоступність близька до 100 %. Пікові концентрації у плазмі крові (C_{max}) досягаються через 1,3 години після прийому препарату. Рівноважний стан досягається через 2 дні застосування препарату двічі на добу. Пікові концентрації (C_{max}) зазвичай становлять 31 та 43 мкг/мл після разової дози 1000 мг та повторної дози 1000 мг двічі на день відповідно. Ступінь всмоктування не залежить від дози та не змінюється під дією їжі.

Розподіл.

Даних щодо розподілу препарату у тканинах людини немає. Ні леветирацетам, ні його основний метаболіт значним чином не зв'язуються з білками плазми крові (< 10 %). Об'єм розподілу леветирацетаму становить приблизно від 0,5 до 0,7 л/кг, що приблизно дорівнює загальному об'єму води в організмі.

Метаболізм.

Метаболізм леветирацетаму у людини незначний. Основним шляхом метаболізму (24 % дози) є ферментний гідроліз ацетамідної групи. Ізоформи печінкового цитохрому P450 не беруть участі в утворенні основного метаболіту – *usb* L057. Гідроліз ацетамідної групи спостерігався у великій кількості тканин, включаючи клітини крові. Метаболіт *usb* L057 фармакологічно неактивний.

Також були визначені два другорядних метаболіти. Один утворювався внаслідок гідроксилювання піролідонного кільця (1,6 % від дози), другий – внаслідок розімкнення піролідонного кільця (0,9 % від дози).

Інші невизначені компоненти становили лише 0,6 % від дози.

Взаємного перетворення енантіомерів леветирацетаму чи його основного метаболіту в умовах *in vivo* не спостерігалось.

У ході досліджень *in vitro* леветирацетам та його основний метаболіт не пригнічували активність основних ізоформ печінкового цитохрому P450 людини (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 та 1A2), глюкуронілтрансферази (UGT1A1 та UGT1A6) та епоксидгідроксилази. Також леветирацетам не пригнічує глюкуронідацію вальпроевої кислоти *in vitro*.

У культурі гепатоцитів людини леветирацетам виявляв слабкий вплив або ж зовсім не впливав на CYP1A1/2, SULT1E1 або UGT1A1. Леветирацетам спричиняв слабку індукцію CYP2B6 та CYP3A4. Дані *in vitro* та дані *in vivo* щодо взаємодії з пероральними контрацептивами, дигоксином

і варфарином вказують на те, що в умовах *in vivo* значущої індукції ферментів не очікується. Тому взаємодія леветирацетаму з іншими речовинами або навпаки мало ймовірна.

Виведення.

Період напіввиведення препарату з плазми у дорослих становив 7 ± 1 год і не залежав від дози, шляху введення чи повторного застосування. Середній загальний кліренс становив 0,96 мл/хв/кг.

Основна кількість препарату, в середньому 95 % дози, виводилася з сечею (приблизно 93 % дози виводилося протягом 48 годин). З калом виводиться лише 0,3 % дози.

Кумулятивне виведення з сечею леветирацетаму та його основного метаболіту становило 66 % та 24 % від дози відповідно в перші 48 годин. Нирковий кліренс леветирацетаму та *usb* L057 становить 0,6 та 4,2 мл/хв/кг відповідно, що свідчить про виведення леветирацетаму шляхом гломерулярної фільтрації з подальшою реабсорбцією у канальцях і що основний метаболіт також виводиться шляхом активної канальцевої секреції на додачу до гломерулярної фільтрації. Виведення леветирацетаму корелює з кліренсом креатиніну.

Пацієнти літнього віку.

У пацієнтів літнього віку період напіввиведення зростає приблизно на 40 % (10-11 годин). Це пов'язано з погіршенням функцій нирок у даної популяції (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Порушення функції нирок.

Видимий загальний кліренс леветирацетаму та його основного метаболіту корелює із кліренсом креатиніну. Тому пацієнтам із помірними та тяжкими порушеннями функції нирок рекомендується коригувати підтримувальну добову дозу леветирацетаму відповідно до кліренсу креатиніну (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

У пацієнтів з анурією у термінальній стадії хвороби нирок період напіввиведення становив приблизно 25 та 3,1 години відповідно у період між сеансами діалізу та під час його проведення. Протягом фракційного 4-годинного сеансу діалізу виводилося 51 % леветирацетаму.

Порушення функції печінки.

У пацієнтів з легким та помірним порушенням функції печінки відповідних змін кліренсу леветирацетаму не спостерігалось. У більшості пацієнтів із тяжким порушенням функції печінки кліренс леветирацетаму знижувався більш ніж на 50 % через супутнє порушення функції нирок (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Педіатрична популяція.

Діти віком від 4 до 12 років.

Після застосування разової дози (20 мг/кг) у дітей, хворих на епілепсію (від 6 до 12 років), період напіввиведення леветирацетаму становив 6 годин. Видимий кліренс, відкоригований з урахуванням маси тіла, був приблизно на 30 % вищим, ніж у дорослих пацієнтів з епілепсією. Після повторного перорального застосування (20–60 мг/кг/добу) у хворих на епілепсію дітей (від 4 до 12 років) леветирацетам всмоктувався швидко. Пікові концентрації у плазмі крові досягалися через 0,5–1 годину після прийому дози. Пікові концентрації та площа зони під кривою залежності концентрації від часу зростали лінійно і залежали від дози. Період напіввиведення становив приблизно 5 годин; видимий загальний кліренс – 1,1 мл/хв/кг.

Немовлята та діти віком від 1 місяця до 4 років.

Після разової дози (20 мг/кг) орального розчину 100 мг/мл у хворих на епілепсію дітей (віком від 1 місяця до 4 років) леветирацетам всмоктувався швидко, пікова концентрація у плазмі крові спостерігалась приблизно через 1 годину після прийому дози препарату. Фармакокінетичні показники свідчили, що період напіввиведення був коротшим (5,3 години), ніж у дорослих (7,2 години), а видимий кліренс швидшим (1,5 мл/хв/кг), ніж у дорослих (0,96 мл/хв/кг).

Результати іншого популяційного аналізу фармакокінетики, проведеного у пацієнтів віком від 1 місяця до 16 років, свідчили про значну кореляцію маси тіла з видимим кліренсом (кліренс зростав при збільшенні маси тіла) та видимим об'ємом розподілу. Вік також впливав на обидва параметри. Цей ефект був більш виражений у немовлят молодшого віку, при зростанні зменшувався та був зникаюче малим у дітей віком близько 4 років.

Дані обох популяційних фармакокінетичних аналізів свідчили про зростання видимого кліренсу леветирацетаму приблизно на 20 % при супутньому застосуванні ферментіндукуючих протиепілептичних препаратів.

Клінічні характеристики.

Показання.

Монотерапія (препарат першого вибору) при лікуванні:

- парціальних нападів із вторинною генералізацією або без такої у дорослих і підлітків віком від 16 років, у яких вперше діагностовано епілепсію.

Як додаткова терапія при лікуванні:

- парціальних нападів із вторинною генералізацією або без такої у дорослих і дітей віком від 1 місяця, хворих на епілепсію;
- міоклонічних судом у дорослих і підлітків віком від 12 років, хворих на ювенільну міоклонічну епілепсію;
- первинних генералізованих тоніко-клонічних нападів у дорослих і підлітків віком від 12 років, хворих на ідіопатичну генералізовану епілепсію.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до леветирацетаму або до інших похідних піролідону, а також до будь-яких допоміжних речовин препарату.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Протиепілептичні препарати.

Передреєстраційні дані, отримані у ході клінічних досліджень, проведених за участі дорослих пацієнтів, вказують на те, що леветирацетам не впливає на сироваткові концентрації інших протиепілептичних препаратів (фенітоїн, карбамазепін, вальпроєва кислота, фенобарбітал, ламотриджин, габапентин і примідон), а вони в свою чергу не впливають на фармакокінетику леветирацетаму.

Відсутні дані щодо клінічно значущої взаємодії лікарського засобу у пацієнтів дитячого віку, як і у дорослих, які отримували до 60 мг/кг/добу леветирацетаму.

Ретроспективна оцінка фармакокінетичної взаємодії у дітей і підлітків з епілепсією (від 4 до 17 років) підтвердила, що додаткова терапія з пероральним застосуванням леветирацетаму не впливала на рівноважні сироваткові концентрації одночасно застосованих карбамазепіну та вальпроату. Однак дані свідчать, що кліренс леветирацетаму на 20 % вищий у дітей, які приймають ферментіндукуючі протиепілептичні засоби. Корекція дози не потрібна.

Пробенецид.

Пробенецид (500 мг 4 рази на добу) – препарат, що блокує секрецію ниркових канальців, пригнічує нирковий кліренс основного метаболіту, але не самого леветирацетаму. Однак концентрації цього метаболіту залишаються низькими.

Метотрексат.

Повідомлялося, що одночасне застосування леветирацетаму і метотрексату знижує кліренс метотрексату, що призводить до збільшення/подовження концентрації метотрексату в крові до потенційно токсичних рівнів. Рівні метотрексату і леветирацетаму в крові слід ретельно контролювати у пацієнтів, які отримують лікування двома препаратами одночасно.

Пероральні контрацептиви та фармакокінетичні взаємодії з іншими препаратами.

Леветирацетам у добовій дозі 1000 мг не змінює фармакокінетику пероральних протизаплідних засобів (етинілестрадіолу і левоноргестрелу); ендокринні показники (рівні лютеїнізуючого гормону та прогестерону) не змінювалися. Леветирацетам у добовій дозі 2000 мг не змінює фармакокінетику дигоксину та варфарину; значення протромбінового часу залишалися незміненими. Дигоксин, пероральні протизаплідні засоби і варфарин, у свою чергу, не впливають на фармакокінетику леветирацетаму при одночасному застосуванні.

Проносні засоби.

В окремих випадках повідомляли про зниження ефективності леветирацетаму при одночасному застосуванні осмотичного проносного засобу макроголу з пероральним леветирацетамом. Тому не слід приймати макрогол перорально протягом однієї години до та протягом однієї години після прийому леветирацетаму.

Їжа та алкоголь.

Ступінь всмоктування леветирацетаму не залежить від їжі, але швидкість всмоктування дещо знижена у разі прийому разом з їжею. Немає даних про взаємодію леветирацетаму з алкоголем.

Особливості застосування.

Ниркова недостатність.

Пацієнти із нирковою недостатністю можуть потребувати корекції дози леветирацетаму. У пацієнтів із тяжкими порушеннями печінкової функції рекомендується провести оцінку функції нирок до призначення препарату (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Гостре ураження нирок.

Застосування леветирацетаму дуже рідко супроводжувалося гострим ураженням нирок, час до виникнення якого коливався від декількох днів до декількох місяців.

Загальний аналіз крові.

Були описані рідкі випадки зниження кількості клітин крові (нейтропенія, агранулоцитоз, лейкопенія, тромбоцитопенія і панцитопенія) у зв'язку із застосуванням леветирацетаму, як правило, на початку лікування. Рекомендується проводити повний аналіз крові пацієнтам, у яких спостерігається значна слабкість, гарячка, рецидивні інфекції або порушення згортання крові (див. розділ «Побічні реакції»).

Суїцид.

У пацієнтів, які отримували лікування протиепілептичними препаратами (у т. ч. леветирацетамом), відзначалися випадки суїциду, спроб суїциду, суїцидальних думок та поведінки. Метааналіз результатів рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень протиепілептичних лікарських засобів показав деяке збільшення ризику виникнення суїцидальних думок та поведінки. Механізм виникнення такого ризику не вивчений. У зв'язку з наявністю такого ризику стан пацієнтів слід контролювати щодо ознак депресії та/або суїцидальних думок та поведінки і при необхідності коригувати лікування. Пацієнтів (або їхніх опікунів) слід попередити про необхідність повідомляти про будь-які симптоми депресії та/або суїцидальних думок або поведінки своєму лікарю.

Незвична або агресивна поведінка.

Леветирацетам може спричинити психотичні симптоми та порушення поведінки, включаючи дратівливість та агресивність. За пацієнтами, які приймають леветирацетам, слід спостерігати щодо розвитку психічних ознак, що свідчать про важливі зміни настрою та/або особистості. При появі такої поведінки рекомендується адаптувати лікування або поступово його відмінити. При необхідності відміни лікування див. інформацію у розділі «Спосіб застосування та дози».

Загострення нападів.

Як і при застосуванні інших протиепілептичних лікарських засобів, застосування леветирацетаму може зрідка збільшити частоту або тяжкість нападу. Про цей парадоксальний ефект найчастіше повідомляли протягом першого місяця після початку застосування леветирацетаму або при підвищенні дози. Цей ефект був оборотним після припинення застосування лікарського засобу або при зменшенні дози. Пацієнтам слід поради негайно звернутися за консультацією до їхнього лікаря у разі загострення епілепсії. Наприклад, про недостатню ефективність лікування або про загострення нападів повідомляли у пацієнтів з епілепсією, асоційованою з мутаціями альфа-субодиниці потенціалзалежних натрієвих каналів.

Подовження інтервалу QT на електрокардіограмі (ЕКГ).

Протягом постмаркетингового спостереження повідомляли про рідкі випадки подовження інтервалу QT на ЕКГ. Леветирацетам слід застосовувати з обережністю пацієнтам з подовженням інтервалу QT, пацієнтам, які одночасно приймають лікарські засоби, що впливають на інтервал QT, та пацієнтам з відповідними наявними захворюваннями серця або електролітним дисбалансом.

Діти.

Наявні дані щодо пацієнтів дитячого віку не вказують на наявність впливу на ріст та статеве дозрівання. Але віддалені наслідки щодо можливостей навчання, інтелекту, росту, ендокринних функцій, статевого дозрівання, репродуктивного потенціалу у дітей не вивчені.

Допоміжні речовини.

Препарат містить метилпарабен (Е 218) і пропілпарабен (Е 216), що можуть спричиняти алергічні прояви (можливо, відстрочені). Він також містить мальтит рідкий, тому пацієнтам з рідкісними спадковими захворюваннями, що пов'язані з непереносимістю фруктози, застосування цього лікарського засобу протипоказано.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Жінки репродуктивного віку.

Спеціальні рекомендації слід надати жінкам репродуктивного віку. Лікування леветирацетамом слід переглянути, якщо жінка планує вагітність. Як і при застосуванні всіх протиепілептичних засобів слід уникати раптової відміни леветирацетаму, оскільки це може призвести до нападу судом, що може мати серйозні наслідки для жінки та ненародженої дитини. За можливості слід віддавати перевагу монотерапії, оскільки лікування декількома протиепілептичними засобами може бути пов'язане з вищим ризиком вроджених вад, ніж при застосуванні монотерапії, залежно від комбінації препаратів.

Вагітність.

Велика кількість постмаркетингових даних, одержаних від вагітних жінок, які застосовували леветирацетам (понад 1800 жінок, серед яких 1500 жінок застосовували препарат протягом 1-го триместру), не свідчить про підвищений ризик значних вроджених вад. Існує тільки обмежена кількість даних про розвиток нервової системи дітей, які зазнали впливу монотерапії препаратом Кеппра® *in utero*. Однак існуючі епідеміологічні дослідження (близько 100 дітей) не свідчать про підвищений ризик розладів або затримки розвитку нервової системи. Леветирацетам можна застосовувати протягом вагітності, якщо після ретельної оцінки це вважається клінічно необхідним. У такому разі рекомендується застосовувати найнижчу ефективну дозу.

Фізіологічні зміни під час вагітності можуть впливати на концентрацію леветирацетаму. Під час вагітності спостерігалось зниження концентрацій леветирацетаму в плазмі крові. Це зниження більш виражене у третьому триместрі (до 60 % вихідної концентрації перед вагітністю). Вагітним жінкам, які отримують лікування леветирацетамом, слід забезпечити належний клінічний супровід.

Годування груддю.

Леветирацетам проникає у грудне молоко людини. Тому годування груддю не рекомендоване. Однак якщо леветирацетам необхідно застосовувати у період годування груддю, слід зважити користь та ризики лікування та важливість годування груддю.

Вплив на репродуктивну функцію.

Не виявлено впливу на репродуктивну функцію у дослідженнях на тваринах. Потенційний ризик для людини невідомий, оскільки немає доступних клінічних даних.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Леветирацетам незначно або помірно впливає на здатність керувати автотранспортом та працювати з іншими механізмами. Через можливу індивідуальну чутливість деякі пацієнти можуть відчувати сонливість або інші симптоми, пов'язані з впливом на центральну нервову систему, особливо на початку лікування або у процесі збільшення дози. Тому таким пацієнтам слід бути обережними при занятті діяльністю, що потребує підвищеної концентрації уваги, наприклад при керуванні автомобілем або роботі з іншими механізмами. Пацієнтам рекомендується утримуватися від керування автотранспортними засобами та роботи з іншими механізмами доти, доки не буде встановлено, що їхня здатність займатися такою діяльністю не порушена.

Спосіб застосування та дози.

Препарат застосовувати внутрішньо, незалежно від прийому їжі. Розчин оральний можна приймати після розведення у склянці води або пляшці для годування. Після перорального застосування може відчуватися гіркий присмак леветирацетаму.

Парціальні напади

Рекомендована доза для монотерапії (пацієнти віком від 16 років) та додаткової терапії є однаковою та зазначена нижче.

Усі показання

Дорослі (≥ 18 років) та підлітки (12–17 років) з масою тіла від 50 кг

Початкова терапевтична доза становить по 500 мг 2 рази на добу. З цієї дози можна починати у перший день лікування. Однак нижча початкова доза 250 мг 2 рази на добу може бути застосована лікарем на основі оцінки зменшення частоти судом порівняно з потенційними побічними ефектами. Ця доза може бути збільшена до 500 мг 2 рази на добу через 2 тижні.

Залежно від клінічної відповіді та переносимості добову дозу можна збільшити до 1500 мг 2 рази на добу. Дозу можна збільшувати чи зменшувати на 500 мг 2 рази на добу кожні 2–4 тижні.

Підлітки (від 12 до 17 років) із масою тіла менше 50 кг та діти віком від 1 місяця

Лікар повинен призначати найбільш відповідну лікарську форму, дозування та форму випуску залежно від маси тіла, віку та дози. Інформацію щодо корекції дозування залежно від маси тіла див. у розділі «Діти».

Припинення лікування

У разі необхідності відміни лікування припинення прийому леветирацетаму рекомендується проводити поступово (наприклад, дорослим та підліткам з масою тіла від 50 кг зменшувати дозу на 500 мг двічі на добу кожні 2–4 тижні; немовлятам віком від 6 місяців, дітям та підліткам з масою тіла менше 50 кг слід зменшувати дозу не більше ніж на 10 мг/кг двічі на добу кожні два тижні; немовлятам віком до 6 місяців дозу слід зменшувати не більше ніж на 7 мг/кг двічі на добу кожні два тижні).

Особливі групи пацієнтів

Пацієнти літнього віку (≥ 65 років)

Корекція дози пацієнтам літнього віку необхідна тільки у разі порушення функції нирок (див. розділ «Пацієнти з порушенням функції нирок» нижче).

Пацієнти з порушенням функції нирок

Добову дозу леветирацетаму необхідно підбирати індивідуально.

Дорослим пацієнтам дозу препарату слід коригувати, як показано у таблиці 1 нижче. Для коригування дози необхідно визначити кліренс креатиніну пацієнта (КК) у мл/хв.

У дорослих та підлітків з масою тіла 50 кг та більше КК в мл/хв можна розрахувати за рівнем креатиніну у сироватці крові (мг/дл) за такою формулою:

$[140 - \text{вік (у роках)}] \times \text{маса тіла (кг)}$

$\text{КК (мл/хв)} \text{ -----} \times 0,85 \text{ (для жінок).}$

$72 \times \text{креатинін сироватки крові (мг/дл)}$

Потім КК скоригувати відповідно до площі поверхні тіла (ППТ), як показано далі:

КК (мл/хв)

$\text{КК (мл/хв/1,73м}^2\text{)} = \text{-----} \times 1,73.$

$\text{ППТ пацієнта (м}^2\text{)}$

Таблиця 1

Рекомендації щодо корекції дози для дорослих пацієнтів та підлітків з масою тіла 50 кг та більше

із порушенням функції нирок

Ступінь тяжкості ниркової недостатності	Кліренс креатиніну, (мл/хв/1,73 м ²)	Режим дозування
Нормальна функція нирок	≥ 80	від 500 до 1500 мг 2 рази на добу
Легкий ступінь	50-79	від 500 до 1000 мг 2 рази на добу
Середній ступінь	30-49	від 250 до 750 мг 2 рази на добу
Тяжкий ступінь	< 30	від 250 до 500 мг 2 рази на добу
Термінальна стадія (пацієнти, які перебувають на діалізі ⁽¹⁾)	–	від 500 до 1000 мг 1 раз на добу ⁽²⁾

⁽¹⁾У перший день лікування рекомендується застосувати навантажувальну дозу леветирацетаму 750 мг.

⁽²⁾Після діалізу рекомендується застосувати додаткову дозу 250–500 мг.

Для дітей з нирковою недостатністю дозу леветирацетаму необхідно коригувати відповідно до ниркової функції, оскільки кліренс леветирацетаму пов'язаний з нирковою функцією. Ця рекомендація ґрунтується на дослідженні за участю дорослих пацієнтів з порушенням ниркової функції.

Для підлітків, дітей та немовлят КК у мл/хв/1,73 м² можна розрахувати за рівнем креатиніну у сироватці (мг/дл), застосовуючи таку формулу (формула Шварца):

зріст (см) × ks

КК (мл/хв/1,73 м²) = ----- .

креатинін сироватки крові (мг/дл)

У доношених немовлят віком до 1 року ks = 0,45; у дітей віком до 13 років та підлітків-дівчаток ks = 0,55; у підлітків-хлопців ks = 0,7.

Таблиця 2

Рекомендації щодо корекції дози для немовлят, дітей та підлітків з масою тіла менше 50 кг із порушенням функції нирок

Ступінь тяжкості ниркової недостатності	Кліренс креатиніну (мл/хв/1,73 м ²)	Доза та частота застосування ⁽¹⁾	
		Немовлята віком від 1 до < 6 місяців	Немовлята віком від 6 до 23 місяців, діти та підлітки з масою тіла менше 50 кг
Нормальна функція нирок	≥ 80	7-21 мг/кг (0,07-0,21 мл/кг) двічі на добу	10-30 мг/кг (0,1-0,3 мл/кг) двічі на добу
Легкий ступінь	50-79	7-14 мг/кг (0,07-0,14 мл/кг) двічі на добу	10-20 мг/кг (0,1-0,2 мл/кг) двічі на добу
Середній ступінь	30-49	3,5-10,5 мг/кг (0,035-0,105 мл/кг) двічі на добу	5-15 мг/кг (0,05-0,15 мл/кг) двічі на добу
Тяжкий ступінь	< 30	3,5-7 мг/кг (0,035-0,07 мл/кг) двічі на добу	5-10 мг/кг (0,05-0,1 мл/кг) двічі на добу
Термінальна стадія (пацієнти, які перебувають на діалізі)	-	7-14 мг/кг (0,07-0,14 мл/кг) один раз на добу ^{(2) (4)}	10-20 мг/кг (0,1-0,2 мл/кг) один раз на добу ^{(3) (5)}

⁽¹⁾ Для дозування до 250 мг, для доз, не кратних 250 мг, коли рекомендоване дозування неможливо отримати прийомом декількох таблеток, а також для пацієнтів, які не можуть проковтнути таблетки, слід застосовувати препарат Кеппра[®], розчин оральний.

⁽²⁾ У перший день лікування рекомендується застосувати навантажувальну дозу леветирацетаму 10,5 мг/кг (0,105 мл/кг).

⁽³⁾У перший день лікування рекомендується застосувати навантажувальну дозу леветирацетаму 15 мг/кг (0,15 мл/кг).

⁽⁴⁾ Після діалізу рекомендується застосувати додаткову дозу 3,5–7 мг/кг (0,035–0,07 мл/кг).

⁽⁵⁾ Після діалізу рекомендується застосувати додаткову дозу 5–10 мг/кг (0,05–0,1 мл/кг).

Пацієнти з порушенням функції печінки

Корекція дози не потрібна для пацієнтів зі слабким та помірним порушенням функції печінки. У пацієнтів із тяжкими порушеннями функції печінки кліренс креатиніну може не повною мірою відображати ступінь ниркової недостатності. Тому пацієнтам із кліренсом креатиніну < 60 мл/хв/1,73 м² добову підтримувальну дозу рекомендовано зменшити на 50 %.

Діти

Лікар повинен призначити найбільш відповідну лікарську форму, дозування і форму випуску залежно від віку, маси тіла і дози.

Немовлятам та дітям віком до 6 років бажано застосовувати препарат Кеппра® у формі розчину орального. Крім того, наявні дозування таблеток не підходять для початкового лікування дітей з масою тіла до 25 кг, для пацієнтів, які не можуть проковтнути таблетки, або для застосування доз до 250 мг. У цих випадках слід застосовувати препарат Кеппра® у формі розчину орального.

Моноterapia

Безпека та ефективність застосування препарату Кеппра® як монотерапії дітям і підліткам до 16 років не встановлені.

Дані відсутні.

Підлітки (віком 16–17 років) із масою тіла від 50 кг із парціальними нападами з вторинною генералізацією або без такої, у яких вперше діагностовано епілепсію

Див. вище розділ «Дорослі (≥ 18 років) та підлітки (12–17 років) з масою тіла від 50 кг».

Додаткова терапія для немовлят віком 6–23 місяці, дітей (2–11 років) та підлітків (12–17 років) з масою тіла менше 50 кг.

Початкова терапевтична доза становить 10 мг/кг двічі на добу.

Залежно від клінічної відповіді та переносимості дозу можна збільшувати до 30 мг/кг двічі на добу. Дозу не можна збільшувати чи зменшувати більше ніж на 10 мг/кг двічі на добу кожні два тижні. Слід застосовувати найменшу ефективну дозу при усіх показаннях.

Дітям з масою тіла 50 кг та більше застосовувати ті самі дози, що і дорослим, для усіх показань.

Інформацію щодо застосування при усіх показаннях див. вище у розділі «Дорослі (≥ 18 років) та підлітки (12–17 років) з масою тіла від 50 кг».

Рекомендовані дози для немовлят віком від 6 місяців, дітей та підлітків

Маса тіла	Початкова доза - 10 мг/кг двічі на добу	Максимальна доза - 30 мг/кг двічі на добу
6 кг ⁽¹⁾	60 мг (0,6 мл) двічі на добу	180 мг (1,8 мл) двічі на добу
10 кг ⁽¹⁾	100 мг (1 мл) двічі на добу	300 мг (3 мл) двічі на добу
15 кг ⁽¹⁾	150 мг (1,5 мл) двічі на добу	450 мг (4,5 мл) двічі на добу
20 кг ⁽¹⁾	200 мг (2 мл) двічі на добу	600 мг (6 мл) двічі на добу
25 кг	250 мг двічі на добу	750 мг двічі на добу
Від 50 кг ⁽²⁾	500 мг двічі на добу	1500 мг двічі на добу

⁽¹⁾Дітям з масою тіла 25 кг або менше лікування слід розпочати препаратом Кеппра[®], 100 мг/мл, розчином оральним.

⁽²⁾Дітям з масою тіла 50 кг та більше застосовувати ті самі дози, що і дорослим.

Додаткова терапія для немовлят віком від 1 до < 6 місяців

Початкова терапевтична доза становить 7 мг/кг двічі на добу.

Залежно від клінічної відповіді та переносимості дозу можна збільшувати до 21 мг/кг двічі на добу. Дозу не можна збільшувати чи зменшувати більше ніж на 7 мг/кг двічі на добу кожні два тижні. Слід застосовувати найменшу ефективну дозу.

Немовлятам лікування слід розпочати препаратом Кеппра[®], 100 мг/мл, розчином оральним.

Дози, рекомендовані для немовлят віком від 1 до 6 місяців

Маса тіла	Початкова доза - 7 мг/кг двічі на добу	Максимальна доза - 21 мг/кг двічі на добу
4 кг	28 мг (0,3 мл) двічі на добу	84 мг (0,85 мл) двічі на добу
5 кг	35 мг (0,35 мл) двічі на добу	105 мг (1,05 мл) двічі на добу
7 кг	49 мг (0,5 мл) двічі на добу	147 мг (1,5 мл) двічі на добу

Метод застосування розчину орального

Дозування здійснювати за допомогою мірного шприца|шприц-машини|, що додається в упаковці.

Наявні три види упаковки|місткості|:

- флакон 300 мл із шприцом оральним 10 мл (відповідає 1000 мг леветирацетаму) з ціною поділки 0,25 мл (відповідає 25 мг) – для дітей віком від 4 років, підлітків і дорослих;
- флакон 150 мл із шприцом оральним 3 мл (відповідає 300 мг леветирацетаму) з ціною поділки 0,1 мл (відповідає 10 мг) – для немовлят і дітей молодшого віку від 6 місяців до < 4 років;
- флакон 150 мл із шприцом оральним 1 мл (відповідає 100 мг леветирацетаму) з ціною поділки 0,05 мл (відповідає 5 мг) – для немовлят віком від 1 до < 6 місяців.

Відміряну дозу розводити у склянці води або в пляшці для годування.

Дозування розчину за допомогою мірного шприца|шприц-машини|:

- відкрити|відчиняти| флакон, натиснувши|натискувати| на ковпачок і повернувши|обернути| його проти|супроти| годинникової стрілки (рис. 1);
- відокремити перехідник від шприца (рис. 2); вставити перехідник у шийку флакона (рис. 3). Переконайтеся в тому, що він надійно закріплений;
- вставити шприц|шприц-машину| у відкритий перехідник (рис. 4); перевернути|перевертати| флакон дном догори (рис. 5);
- набрати у шприц|шприц-машину| невелику кількість розчину, потягнувши поршень вниз (рис. 5А), потім натиснути на поршень, щоб|аби| видалити будь-які бульбашки (рис. 5В);
- наповнити шприц|шприц-машину| розчином, потягнувши поршень до відмітки, що відповідає необхідній кількості розчину у мілілітрах (мл), призначеній лікарем|лікаркою| (рис. 5С);
- перевернути|перевертати| флакон дном донизу (рис. 6А). Вийняти шприц|шприц-машину| з|із| перехідника (рис. 6В);
- ввести|запроваджувати| вміст шприца|шприц-машини| у склянку з|із| водою або пляшку для годування, притиснувши|натискувати| поршень до дна шприца (рис. 7);

- випити повністю|цілком| вміст склянки/пляшки для годування;|склянки|
- закрити флакон пластиковим ковпачком;
- промити шприц|шприц-машину| водою (рис. 8).

Діти.

Препарат Кеппра[®], розчин для орального застосування, можна призначати дітям віком від 1 місяця. Лікар проводить підбір оптимальної лікарської форми, сили дії залежно від віку, маси тіла та дози. Препарат не рекомендований для застосування дітям віком до 1 місяця у зв'язку з відсутністю даних щодо безпеки та ефективності такого застосування. Необхідно мати на увазі, що не можна застосовувати препарат у формі таблеток для початкового лікування дітей з масою тіла нижче 25 кг у разі призначення високих доз; пацієнтам, які не можуть ковтати таблетки; для застосування у дозах, нижче 250 мг; у таких випадках необхідно застосовувати у формі розчину для перорального застосування.

Безпека застосування препарату як монотерапії для дітей та підлітків віком до 16 років не встановлена.

Передозування.

Симптоми.

При передозуванні препарату Кеппра[®] спостерігалися сонливість, збудження, агресія, пригнічення дихання, пригнічення свідомості, кома.

Лікування.

У разі гострого передозування необхідно промити шлунок або викликати блювання. Специфічного антидота леветирацетаму немає. При необхідності проводити симптоматичне лікування, у т. ч. з використанням гемодіалізу (виводиться 60 % леветирацетаму та 74 % основного метаболіту).

Побічні реакції.

Найчастіше повідомлялося про такі побічні реакції, як назофарингіт, сонливість, головний біль, підвищена втомлюваність і запаморочення. Профіль побічних явищ, що наводиться, ґрунтується на узагальнюючому аналізі даних плацебо-контрольованих клінічних випробувань, у яких загалом взяли участь 3416 пацієнтів, які отримували леветирацетам. Ці дані доповнюються використанням леветирацетаму у відповідних розширених відкритих дослідженнях, а також постмаркетинговим досвідом. Профіль безпеки леветирацетаму, як правило, схожий у різних вікових групах (дорослі і діти) при застосуванні за різними

встановленими показаннями при епілепсії.

Побічні реакції, про які повідомлялося у клінічних дослідженнях (стосовно дорослих, підлітків, дітей і немовлят віком від 1 місяця) і протягом постмаркетингового періоду, перераховані в наступній таблиці за класами систем органів з визначенням їхньої частоти. Частота визначається таким чином: дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), рідко ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$) і дуже рідко ($< 1/10000$).

Таблиця 5

Класи систем органів за MedDRA	Частота побічних реакцій				
	дуже часто ($\geq 1/10$)	часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)	нечасто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$)	рідко ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$)	дуже рідко ($< 1/10000$)
Інфекції та інвазії	Назофарингіт			Інфекції	
Розлади з боку крові та лімфатичної системи			Тромбоцитопенія, лейкопенія	Нейтропенія, панцитопенія, агранулоцитоз	
Розлади з боку імунної системи				Реакція на лікарський засіб з еозинофілією та системними симптомами (DRESS-синдром), гіперчутливість (включаючи ангіоневротичний набряк і анафілаксію)	
Розлади харчування та обміну речовин		Анорексія	Збільшення маси тіла, зменшення маси тіла	Гіпонатріємія	
Психічні розлади		Депресія, ворожість/агресивність, тривожність, безсоння, нервозність/дратівливість	Спроби самогубства, суїцидальні думки, психотичні розлади, аномальна поведінка, галюцинації, гнів, сплутаність свідомості, панічні атаки, емоційна лабільність/зміни настрою, збудження	Суїцид, розлади особистості, аномальне мислення, делірій	Обсесивно-компульсивний розлад**

Розлади з боку нервової системи	Сонливість, головний біль	Судоми, порушення рівноваги, запаморочення, летаргія, тремор	Амнезія, порушення пам'яті, атаксія, порушення координації, парестезія, розлади уваги	Гіперкінезія, дискінезія, хореоатетоз, порушення ходи, енцефалопатія, посилення судом, злякисний нейролептичний синдром	
Розлади з боку органів зору			Диплопія, розмитість зору		
Розлади з боку органів слуху та рівноваги		Вертиго			
Порушення з боку серця				Подовження інтервалу QT на ЕКГ	
Розлади з боку органів дихання, грудної клітки та середостіння		Кашель			
Шлунково-кишкові розлади		Діарея, диспепсія, нудота, блювання, біль у животі		Панкреатит	
Гепатобіліарні розлади			Відхилення від норми результатів печінкових проб	Гепатит, печінкова недостатність	
Розлади з боку нирок і сечовидільної системи				Гостре ураження нирок	
Розлади з боку шкіри та підшкірної клітковини		Висипання	Екзема, свербіж, алопеція	Токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса – Джонсона, мультиформна еритема	
Розлади з боку скелетної мускулатури та сполучної тканини			Міалгія, м'язова слабкість	Рабдоміоліз і підвищення рівня креатинфосфокінази в крові*	
Загальні розлади		Астенія/ стомлюваність			
Травми, отруєння та процедурні ускладнення			Травми		

* Поширеність значущо вища у японців порівняно з пацієнтами не японського походження.

** Під час постмаркетингового нагляду дуже рідкісні випадки розвитку obsесивно-компульсивних розладів (ОКР) спостерігали у пацієнтів з ОКР або психічними порушеннями в анамнезі.

Опис окремих побічних реакцій.

Ризик анорексії зростає при одночасному застосуванні леветирацетаму з топірамамом. При проявах алопеції у деяких випадках відзначалося відновлення волосяного покриву після припинення застосування леветирацетаму.

При проявах панцитопенії у деяких випадках спостерігалось пригнічення кісткового мозку.

Випадки енцефалопатії звичайно виникали на початку лікування (від декількох днів до кількох місяців) і були оборотними після припинення лікування.

Діти.

Загалом 190 пацієнтів віком від 1 місяця до 4 років отримували лікування леветирацетамом у ході плацебо-контрольованих та відкритих додаткових досліджень. 60 із цих пацієнтів отримували лікування леветирацетамом у ході плацебо-контрольованих досліджень. Загалом 645 пацієнтів віком 4-16 років отримували лікування леветирацетамом у ході плацебо-контрольованих і відкритих додаткових досліджень. 233 з цих пацієнтів отримували лікування леветирацетамом у ході плацебо-контрольованих досліджень. В обох зазначених вікових групах ці дані доповнені даними щодо застосування леветирацетаму у післяреєстраційний період.

Крім того, у ході післяреєстраційного дослідження безпеки лікування препаратом отримувало 101 немовля віком до 12 місяців. Нових даних з безпеки щодо застосування леветирацетаму немовлятам з епілепсією віком до 12 місяців отримано не було.

Профіль побічних реакцій леветирацетаму загалом схожий у різних вікових групах та при всіх затверджених показаннях при епілепсії. Результати щодо безпеки застосування препарату дітям, отримані у ході плацебо-контрольованих клінічних досліджень, відповідали профілю безпеки леветирацетаму у дорослих, окрім побічних реакцій з боку поведінки та психіки, які у дітей були більш частими, ніж у дорослих. У дітей та підлітків віком від 4 до 16 років блювання (дуже часто, 11,2 %), збудженість (часто, 3,4 %), зміна настрою (часто, 2,1 %), афективна лабільність (часто, 1,7 %), агресія (часто, 8,2 %), аномальна поведінка (часто, 5,6 %) і летаргія (часто, 3,9 %) спостерігалися з більшою частотою, ніж в інших вікових групах або у загальному профілі з безпеки. У немовлят і дітей віком від 1 місяця до 4 років дратівливість (дуже часто, 11,7 %) та порушення координації (часто, 3,3 %) спостерігалися з більшою частотою, ніж в інших вікових групах або у загальному профілі безпеки.

У подвійно сліпому плацебо-контрольованому дослідженні з безпеки для дітей, яке проводилося з метою довести не нижчу ефективність препарату, оцінювали вплив леветирацетаму на когнітивні та нейропсихологічні показники у дітей віком від 4 до 16 років з парціальними нападами. Препарат Кеппра® не відрізнявся (не був менш ефективним) від плацебо щодо зміни від вихідного рівня уваги і пам'яті за шкалою Leiter-R, сумарного показника перевірки пам'яті у популяції відповідно до протоколу. Результати, пов'язані з поведінковими та емоційними функціями, вказували на погіршення у пацієнтів, яких лікували леветирацетамом, агресивної поведінки, що визначалась стандартизовано і систематично та з використанням валідизованих засобів (CBCL - Achenbach Child Behavior Checklist - Контрольний список дитячої поведінки Ахенбаха). Однак у пацієнтів, які отримували леветирацетам у ході довгострокового відкритого дослідження подальшого спостереження, у середньому не спостерігалось погіршення поведінкових та емоційних функцій, зокрема показники агресивної поведінки не були гіршими за вихідний рівень.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення.

Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їх законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua>».

Термін придатності. 3 роки.

Після першого відкриття упаковки: 7 місяців.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 300 мл у флаконі; по 1 флакону з мірним пластиковим шприцом у пачці з картону з маркуванням українською мовою.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

НекстФарма САС, Франція /

NextPharma SAS, France.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

17 Route de Meulan, 78520 Лімау, Франція /

17 Route de Meulan, 78520 Limay, France.

Заявник.

ЮСБ Фарма С.А., Бельгія /

UCB Pharma S.A., Belgium.

Місцезнаходження заявника.

Алле де ля Решерш 60, В-1070 Брюссель - Бельгія /

Allee de la Recherche 60, В-1070 Bruxelles - Belgium.