Кеппра



Код АТХ:

- N03AX14

Международное непатентованное название (Действующее вещество):

- Леветирацетам

Полезные ссылки:

Цена в Яндексе Горздрав Столички Апрель
Госреестр[МНН] Википедия[МНН] Реестр ЕАЭС
РЛС VIDAL Mail.Ru Drugs.com[англ]

Форма выпуска:

Концентрат для приготовления раствора для инфузий в виде прозрачного, бесцветного раствора.

	1 мл	**1 фл.**
леветирацетам	100 мг	500 мг

Вспомогательные вещества: натрия ацетата тригидрат - 8.2 мг, натрия хлорид - 45 мг, уксусная кислота 10% (до pH 5.5), вода д/и (до 5 мл).

5 мл - флаконы стеклянные (5) - упаковки ячейковые контурные (2) - пачки картонные.

Фармакотерапевтическая группа:

- Нейротропные средства

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 противоэпилептических лекарственных средств. Механизм действия леветирацетама до конца не изучен, но очевидно, что он отличается от механизма действия известных противоэпилептических препаратов. Исследование in vitro показали, что леветирацетам влияет на внутринейрональную концентрацию ионов Ca^{2+}, частично тормозя ток Ca^{2+} через каналы N-типа и снижая высвобождение кальция из внутринейрональных депо. Кроме того, леветирацетам частично восстанавливает токи через ГАМК и глицин-зависимые каналы, сниженные цинком и β-карболинами.

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 противосудррожный эффект, который выражен в противодействии гиперсинхронизации нейронной активности. Так же леветирацетам воздействует на ГАМК и на глициновые рецепторы, модулируя данные рецепторы через различные эндогенные агенты. Не изменяет нормальную нейротрансмиссию, однако подавляет эпилептиформные

нейрональные вспышки, индуцированные ГАМК-агонистом бикукулином, и возбуждение глутаматных рецепторов. Активность препарата подтверждена в отношении как фокальных, так и генерализованных эпилептических припадков (эпилептиформные проявления/фотопароксизмальная реакция).

Фармакокинетика

Доза леветирацетама 1500 мг при в/в введении биоэквивалентна дозе 1500 мг, принятой внутрь в виде таблеток. Леветирацетам хорошо растворимое вещество с высокой проникающей способностью. Фармакинетический профиль линейный с низкой вариабельностью и сопоставим у здоровых добровольцев и больных эпилепсией.

Временные параметры независимого фармакокинетического профиля леветирацетама подтверждены в/в введением 1500 мг (2 раза/сут) в течение 4-х дней. Не наблюдалось зависимости фармакокинетики от пола, расы и времени суток.

Распределение

C_{max} после в/в однократного введения 1500 мг достигалась через 15 мин и составляла 51±19мкг/мл. Связывание леветирацетама и его основного метаболита с белками плазмы составляет менее 10%. V_d составляет примерно 0.5-0.7 л/кг. Данные о распределении леветирацетама по тканям отсутствуют.

Метаболизм

Основным метаболическим путем (24% от дозы) является ферментный гидролиз ацетамидной группы. Образование первичного фармакологически неактивного метаболита (ucb L057) происходит без участия цитохрома P450 печени. Леветирацетам не влияет на ферментативную активность гепатоцитов.

Выведение

$T_{1/2}$ 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% 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 на 40%, что связано с уменьшением функции почек у этой категории людей.

У пациентов с нарушением функции печени легкой и средней степеней тяжести значимых изменений клиренса леветирацетама не происходит.

Показания к применению:

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

В качестве монотерапии (препарат первого выбора) при лечении:

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

В составе комплексной терапии при лечении:

— парциальных припадков с вторичной генерализацией или без таковой у взрослых и детей старше 4 лет с эпилепсией;

— миоклонических судорог у взрослых и подростков старше 12 лет с ювенильной миоклонической эпилепсией;

— первично-генерализованных судорожных (тонико-клонических) припадков у взрослых и подростков старше 12 лет с идиопатической генерализованной эпилепсией.

Относится к болезням:

- Судороги
- Эпилепсия

Противопоказания:

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

— детский возраст до 4 лет (безопасность и эффективность- не

установлены).

С *осторожностью*: пациенты пожилого возраста (старше 65 лет); заболевания печени в стадии декомпенсации; почечная недостаточность.

Способ применения и дозы:

Препарат вводится в виде инфузий.

Переход от перорального к в/в применению и обратно может быть осуществлен с сохранением дозы и кратности введения. Один флакон концентрата для приготовления раствора для инфузийсодержит 500 мг леветирацетама (100 мг/мл).

Суточную дозу делят на два введения в одинаковой дозе.

Перед применением концентрат необходимо разбавить растворителем объемом не менее 100 мл. Вводят в/в капельное течение 15 минут.

Инструкция по дозированию раствора

Доза	Объем препарата	Объем растворителя	Время вливания	Частота введения	Суточная доза
250 мг	2.5 мл (1/2 амп. 5 мл)	100 мл	15 мин	2 раза/сут	500 мг/сут
500 мг	5 мл (1 амп. 5 мл)	100 мл	15 мин	2 раза/сут	1000 мг/сут
1000 мг	10 мл (2 амп. 5 мл)	100 мл	15 мин	2 раза/сут	2000 мг/сут
1500 мг	15 мл (3 амп. 5 мл)	100 мл	15 мин	2 раза/сут	3000 мг/сут

В качестве растворителей могут использоваться: 0.9% раствор натрия хлорида для инъекций; раствор Рингера лактатный для инъекций; 5% раствор декстрозы для инъекций.

Раствор сохраняет химическую стабильность при температуре 15-25°С в течение 24 ч в пакетах из поливинилхлорида. Однако с точки зрения микробиологической чистоты препарат необходимо использовать непосредственно после разведения.

В случае необходимости допускается хранение раствора при температуре от 2 до 8° С в течение 24 ч при условии, если разбавление было произведено в асептических условиях. В этом случае ответственность за микробиологическую чистоту лежит на пользователе.

Монотерапия

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

В составе комплексной терапии

Детям от 4 до 11 лет и подросткам 12-17 лет с массой тела до 50 кг лечение следует начинать с суточной дозы 20 мг/кг массы тела, разделенной на 2 введения (по 10 мг/кг массы тела×2 раза/сут). Изменение дозы на 10 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/сут). При непереносимости рекомендуемой суточной дозы возможно ее снижение.

Следует применять минимальную эффективную дозу.

Взрослым и подросткам с массой тела более 50 кг лечение следует начинать с суточной дозы 1000 мг, разделенной на 2 введения (по 500 мг×2 раза/сут). В зависимости от клинической реакции и переносимости препарата суточная доза может быть увеличена до максимальной - 3000 мг (по 1500 мг×2 раза/сут). Изменение дозы на 500 мг 2 раза/сут может осуществляться каждые 2-4 недели. Рекомендуемые детям и подросткам дозы:

Масса тела	Начальная доза: 10 мг/кг 2 раза/сут	Максимальная доза: 30 мг/кг 2 раза/сут

15 кг	150 мг 2 раза/сут	450 мг 2 раза/сут
20 кг	200 мг 2 раза/сут	600 мг 2 раза/сут
25 кг	250 мг 2 раза/сут	750 мг 2 раза/сут
От 50 кг	500 мг 2 раза/сут	1500 мг 2 раза/сут

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:

КК (мл/мин) = [140 - возраст (годы)] × масса тела (кг)/72 × КК сыв-ки (мг/дл).

Клиренс креатинина для женщин можно рассчитать, умножив полученное значение на коэффициент 0.85.

Затем КК корректируется с учетом площади поверхности тела (ППТ) по следующей формуле: КК (мл/мин/1.73 м^2) = КК (мл/мин)/ППТ объекта (м^2) × 1.73

Почечная недостаточность	**КК (мл/мин/1.73 м^2)**	**Режим дозирования**
Норма	>80	от 500 до 1500 мг 2 раза/сут
Латентная	50-79	от 500 до 1000 мг 2 раза/сут
Компенсированная	30-49	от 250 до 750 мг 2 раза/сут
Интермиттирующая	<30	от 250 до 500 мг 2 раза/сут
Терминальная стадия (пациенты, находящиеся на диализе*)	-	от 500 до 1000 мг 1 раз/сут**

* В первый день лечения рекомендуется введение 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, используя рекомендации, данные для взрослых.

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** снижение клиренса креатинина может не в полной мере отражать степень тяжести почечной недостаточности. В таких случаях при **клиренсе креатинина < 60 мл/мин/1.73 м^2** рекомендуется сокращение суточной дозы на 50%.

Продолжительность курса лечения определяется врачом.

Побочное действие:

Возможные побочные эффекты приведены ниже по системам организма и частоте возникновения: очень часто (>1/10), часто (> 1/100, < 1/10).

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, возбуждение, депрессия, эмоциональная лабильность, переменчивость настроения, враждебность/агрессивность,
бессонница, нервозность, раздражительность, расстройства личности, нарушение мышления; отдельные сообщения - парестезии, поведенческие расстройства, тревога, гневливость, спутанность сознания, галлюцинации, психотические
расстройства, суицид, попытки суицида и суицидальные намерения.

Со стороны органа зрения: часто - диплопия, нарушение четкости зрения.

Со стороны дыхательной систем: часто - усиление кашля, назофарингит.

Со стороны пищеварительной системы: часто - абдоминальная боль, диарея, диспепсия, тошнота, рвота, анорексия, повышение массы тела; отдельные сообщения - панкреатит, печеночная недостаточность, гепатит, снижение массы тела.

Со стороны кожных покровов: часто - кожная сыпь, экзема, зуд; отдельные сообщения - алопеция (в ряде случаев

восстановление волосяного покрова наблюдалось после отмены препарата), синдром Стивенса-Джонсона, мультиформная эритема, токсический эпидермальный некролиз.

Изменения лабораторных показателей: часто - тромбоцитопения; отдельные сообщения - лейкопения, нейтропения, панцитопения (в некоторых случаях с угнетением костного мозга), изменение функциональных проб печени.

Прочие: часто - инфекции, миалгия, вертиго, случайные повреждения.

Передозировка:

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

Лечение: 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%).

Применение при беременности и кормлении грудью:

Адекватных и строго контролируемых клинических исследований по безопасности применения леветирацетама у беременных не проводилось. Исследования на животных выявили репродуктивную токсичность. 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, так же как и других противоэпилептических препаратов. Во время беременности отмечено снижение концентрации леветирацетама в плазме. Это снижение более выражено в I триместре (до 60% от базовой концентрации в период, предшествующей беременности). 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 при необходимости его применения в период лактации грудное вскармливание при приеме препарата не рекомендуется. Однако, если лечение леветирацетамом необходимо в период кормления, соотношение риск для ребенка и польза лечения для матери должно быть тщательно взвешено относительно
важности кормления.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

Препарат не взаимодействует с противоэпилептическими препаратами (фенитбин, карбамазепин, вальпроевая кислота, фенобарбитал, ламотриджин, габапентин и примидон).

Леветирацетам в суточной дозе 1000 мг не изменяет фармакокинетику пероральныхконтрацептивов (этинилэстрадиола и левоноргестрела).

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

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

При совместном приеме с топираматом выше вероятность развития анорексии.

Данных по взаимодействию леветирацетама с алкоголем нет.

Особые указания и меры предосторожности:

Если требуется прекратить прием препарата, то отмену лечения рекомендуется осуществлять постепенно (уменьшая разовую дозу на 500 мг каждые 2-4 недели). У детей снижение дозы не должно превышать 10 мг/кг массы тела 2 раза/сут каждые 2 недели.

Сопутствующие противоэпилептические лекарственные препараты (в период перевода пациентов на прием леветирацетама) 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 на способность детей к обучению, их интеллектуальное развитие, рост, функции эндокринных желез, половое развитие и фертильность остаются неизвестными.

Риск развития анорексии увеличивается при одновременном применении с топираматом.

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

Препарат содержит 0.83 ммоль (или 19 мг) натрия на одну ампулу. Это следует учитывать пациентам, находящимся на диете с ограничением натрия.

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

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

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

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 ЦНС в период лечения необходимо воздерживаться от вождения автотранспорта и занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

При нарушениях функции почек

С *осторожностью*: почечная недостаточность.

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:

КК (мл/мин) = [140 - возраст (годы)] × масса тела (кг)/72 × КК сыв-ки (мг/дл).

Клиренс креатинина для женщин можно рассчитать, умножив полученное значение на коэффициент 0.85.

Затем КК корректируется с учетом площади поверхности тела (ППТ) по следующей формуле: КК (мл/мин/1.73 м^2) = КК (мл/мин)/ППТ объекта (м^2) × 1.73

Почечная недостаточность	**КК (мл/мин/1.73 м^2)**	**Режим дозирования**
Норма	>80	от 500 до 1500 мг 2 раза/сут
Латентная	50-79	от 500 до 1000 мг 2 раза/сут
Компенсированная	30-49	от 250 до 750 мг 2 раза/сут
Интермиттирующая	<30	от 250 до 500 мг 2 раза/сут
Терминальная стадия (пациенты, находящиеся на диализе*)	-	от 500 до 1000 мг 1 раз/сут**

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

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

При нарушениях функции печени

С *осторожностью*: заболевания печени в стадии декомпенсации.

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** снижение клиренса креатинина может не в полной мере отражать степень тяжести почечной недостаточности. В таких случаях при **клиренсе креатинина < 60 мл/мин/1.73 м^2** рекомендуется сокращение суточной дозы на 50%.

Применение в пожилом возрасте

С *осторожностью*: пациенты пожилого возраста (старше 65 лет).

Применение в детском возрасте

Противопоказан детям до 4 лет.

Детям с почечной недостаточностью коррекцию дозы леветирацетама следует производить с учетом степени почечной недостаточности, используя рекомендации, данные для взрослых.

Условия хранения:

Хранить в защищенном от света месте при температуре не выше 25°C. Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности:

2 года.

Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

Источник: http://drugs.thead.ru/Keppra