

## **УТВЕРЖДЕНА**

Приказом Председателя  
РГУ «Комитет контроля качества и  
безопасности товаров и услуг»  
Министерства здравоохранения  
Республики Казахстан  
от «13» ноября 2020 г.  
№ N033813, N033814, N033815

### **Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата (Листок-вкладыш)**

#### **Торговое наименование**

Кеппра<sup>®</sup>, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 250 мг, 500 мг, 1000 мг

#### **Международное непатентованное название**

Леветирацетам

#### **Лекарственная форма, дозировка**

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

Синего цвета, продолговатой формы, с надписью и кодом "ucb" и "250" на одной стороне.

Таблетка желтого цвета, 16 мм, продолговатой формы, с надписью и кодом "ucb" и "500" на одной стороне.

Таблетка белого цвета, 19 мм, продолговатой формы, с надписью и кодом "ucb" и "1000" на одной стороне.

Линия разлома предназначена только для улучшения разламывания с целью облегчения проглатывания, а не для разделения на равные дозы.

#### **Фармакотерапевтическая группа**

Нервная система. Противозепилептические препараты. Противозепилептические препараты другие. Леветирацетам,  
Код АТХ N03AX14.

#### **Показания к применению**

Кеппра<sup>®</sup> назначается в качестве монотерапии при парциальных приступах с вторичной генерализацией или без нее у взрослых и подростков в возрасте от 16 лет с первично диагностированной эпилепсией.

Кеппра<sup>®</sup> показана в качестве адъюнктивной терапии

- при лечении парциальных припадков с вторичной генерализацией или без нее у взрослых, подростков, детей и младенцев в возрасте от 1 месяца с эпилепсией,
- в лечении миоклонических припадков у взрослых и подростков с 12 лет с ювенильной миоклонической эпилепсией.
- в лечении первичных генерализованных тонико-клонических судорог у взрослых и подростков с 12 лет с идиопатической генерализованной

эпилепсией.

У пациентов с затрудненным актом глотания возможно применение препарата в виде инъекций (взрослые и дети старше 4 лет).

### **Перечень сведений, необходимых до начала применения**

#### ***Противопоказания***

- гиперчувствительность к действующему веществу или другим производным пирролидона или к любому из вспомогательных веществ
- детский возраст до 6 лет (рекомендуется применение препарата в виде раствора для приема внутрь)
- детский и подростковый возраст до 18 лет (для таблеток с дозой 250 мг; из-за содержания красителя в составе оболочки)

#### ***Необходимые меры предосторожности при применении***

##### *Досрочное завершение терапии*

Если прием леветирацетама следует прекратить, то рекомендуется его постепенная отмена (например, у взрослых и подростков весом более 50 кг: снижение на 500 мг два раза в день каждые две-четыре недели; у детей старше 6 месяцев, детей и подростков с весом менее 50 кг: снижение дозы не должно превышать 10 мг/кг два раза в день каждые две недели; у детей младше 6 месяцев: снижение дозы не должно превышать 7 мг/кг два раза в день каждые две недели).

##### Почечная недостаточность

Прием леветирацетама для пациентов с почечной недостаточностью может потребовать корректировки дозы. У пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени перед выбором дозы рекомендуется оценить функцию почек

##### Острое поражение почек

Применение леветирацетама очень редко ассоциируется с острым поражением почек, причем время его появления варьируется от нескольких дней до нескольких месяцев.

##### Анализ крови

В связи с введением леветирацетама были описаны редкие случаи снижения количества клеток крови (нейтропения, агранулоцитоз, лейкопения, тромбоцитопения и панцитопения), как правило, в начале лечения. Полный анализ крови рекомендуется пациентам, испытывающим значительную слабость, гипертермию, рецидивирующие инфекции или нарушения свертываемости крови.

##### Суицид

Сообщалось, что у пациентов, получавших антиэпилептические средства (включая леветирацетам), наблюдался суицид, попытки суицида, мысли о суициде и суицидальное поведение. Мета-анализ рандомизированных плацебо-контролируемых исследований противоэпилептических лекарственных средств показал небольшой повышенный риск суицидальных мыслей и поведения. Механизм этого риска не известен.

Поэтому пациенты должны контролироваться на наличие признаков депрессии и/или суицидальных мыслей и поведения, и следует рассмотреть возможность соответствующего лечения. Пациентам (и лицам, ухаживающим за пациентами)

в случае появления признаков депрессии и/или суицидальных мыслей или поведения следует рекомендовать обратиться к врачу.

#### Ненормальное или агрессивное поведение

Леветирацетам может вызывать психотические симптомы и поведенческие нарушения, включая раздражительность и агрессивность. Пациенты, получающие леветирацетам, должны подвергаться мониторингу на предмет выявления психиатрических признаков, указывающих на важные изменения настроения и/или личности. Если такое поведение замечено, то следует рассмотреть возможность адаптации к лечению или постепенного прекращения.

#### Педиатрические пациенты

Состав/форма выпуска таблеток не предназначены для применения новорожденными и детьми в возрасте до 6 лет.

Имеющиеся данные о применении детьми не предполагают влияния на рост и половое созревание. Тем не менее, долгосрочные последствия для обучения, интеллекта, роста, эндокринной функции, полового созревания и детородного потенциала у детей остаются неизвестными

#### ***Взаимодействия с другими лекарственными препаратами***

##### Противоэпилептические лекарственные средства

Предварительные маркетинговые данные клинических исследований, проведенных на взрослых пациентах, показывают, что леветирацетам не влиял на сывороточные концентрации существующих противоэпилептических лекарственных средств (фенитоин, карбамазепин, вальпроевая кислота, фенобарбитал, ламотриджин, габапентин и примидон), и что эти противоэпилептические лекарственные средства не оказывали влияния на фармакокинетику леветирацетама.

Как и у взрослых пациентов, клинически значимые данные о взаимодействиях лекарственных препаратов у детей, получающих леветирацетам до 60 мг/кг/день, отсутствуют.

Ретроспективная оценка фармакокинетических взаимодействий у детей и подростков с эпилепсией (от 4 до 17 лет) подтвердила, что дополнительная терапия леветирацетамом, вводимым перорально, не влияла на установившиеся концентрации сыворотки при одновременном назначении карбамазепина и вальпроата. Тем не менее, данные свидетельствуют о 20%-ном повышении клиренса леветирацетама у детей, принимающих ферментостимулирующие противоэпилептические лекарственные препараты. Корректировка дозы не требуется

##### Пробенецид

Было показано, что пробенецид (500 мг четыре раза в день) - средство, блокирующее секрецию почечных канальцев, ингибирует почечный клиренс основного метаболита, но не леветирацетама. Тем не менее, концентрация этого метаболита остается низкой.

##### Метотрексат

Сообщалось, что одновременный прием леветирацетама и метотрексата снижает клиренс метотрексата, что приводит к увеличению/продлонгации

концентрации метотрексата в крови до потенциально токсичных уровней. Следует тщательно контролировать уровни метотрексата и леветирацетама в крови у пациентов, получающих одновременно два препарата.

#### Оральные контрацептивы и другие фармакокинетические взаимодействия

Леветирацетам по 1000 мг в день не влиял на фармакокинетику оральных контрацептивов (этинилэстрадиола и левоноргестрела); эндокринные параметры (лютеинизирующий гормон и прогестерон) не были изменены. Леветирацетам по 2000 мг в день не влиял на фармакокинетику дигоксина и варфарина; протромбиновое время не было изменено. Совместное применение с дигоксином, оральными контрацептивами и варфарином на фармакокинетику леветирацетама влияния не оказывало.

#### Слабительные средства

Были отдельные сообщения о снижении эффективности леветирацетама, когда осмотический слабительный препарат макрогол назначался одновременно с пероральным леветирацетамом. Поэтому макрогол не следует принимать перорально в течение одного часа до и в течение одного часа после приема леветирацетама.

#### Пища и алкоголь

Степень абсорбции леветирацетама с приемом пищи не изменялась, но скорость абсорбции была слегка снижена.

Данные о взаимодействии леветирацетама с алкоголем отсутствуют

#### ***Специальные предупреждения***

##### Женщины, способные к деторождению

Женщинам репродуктивного возраста необходимо проконсультироваться со специалистом. Если женщина планирует беременность, то лечение леветирацетамом должно быть пересмотрено. Как и в случае всех противоэпилептических препаратов, следует избегать внезапного прекращения приема леветирацетама, поскольку это может привести к эпилептическим припадкам на фоне применения противосудорожных средств, которые могут иметь серьезные последствия для женщины и нерожденного ребенка.

Если это возможно, то монотерапия должна быть предпочтительнее, потому что лечение множественными противоэпилептическими лекарственными средствами может быть связано с более высоким риском врожденных пороков развития, чем монотерапия, в зависимости от взаимодействующих противоэпилептических средств.

##### *Во время беременности или лактации*

Большое количество постмаркетинговых данных по беременным женщинам, подвергшимся монотерапии леветирацетамом (более 1800, среди которых более 1500 подвергались воздействию в течение первого триместра), увеличение риска серьезных врожденных пороков развития не предполагают. Имеются лишь ограниченные данные о неврологическом развитии детей, подвергшихся монотерапии кепрой в утробе матери. Тем не менее, текущие эпидемиологические исследования (около 100 детей) не предполагают повышенного риска нарушений или задержек развития нервной системы.

Леветирацетам можно применять во время беременности, если после тщательной оценки его применение считается клинически необходимым. В таком случае рекомендуется самая низкая эффективная доза.

Физиологические изменения во время беременности могут влиять на концентрацию леветирацетама. Во время беременности наблюдается снижение концентрации леветирацетама в плазме. Это снижение более выражено в течение третьего триместра (до 60% от базовой концентрации до беременности). Должно быть обеспечено надлежащее клиническое ведение беременных женщин, получающих леветирацетам.

Леветирацетам выделяется в человеческом грудном молоке. Поэтому кормление грудью не рекомендуется. Однако, если лечение леветирацетамом необходимо во время грудного вскармливания, то польза/риск лечения должны быть оценены с учетом важности грудного вскармливания.

### Фертильность

В исследованиях на животных влияния на фертильность обнаружено не было. Клинических данных нет, потенциальный риск для человека неизвестен.

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

Леветирацетам оказывает незначительное или умеренное влияние на способность управлять автомобилем и пользоваться механизмами. Из-за возможной различной индивидуальной чувствительности некоторые пациенты могут испытывать сонливость или другие симптомы, связанные с центральной нервной системой, особенно в начале лечения или после увеличения дозы. Поэтому при выполнении квалифицированных заданий, *например*, при вождении транспортных средств или управлении механизмами, таким пациентам рекомендуется соблюдать осторожность. Пациентам рекомендуется не управлять автотранспортом и механизмами, пока не будет установлено, что их способность выполнять такие действия не нарушена.

## **Рекомендации по применению**

### ***Режим дозирования***

#### Режим дозирования

Лечение леветирацетамом можно начинать с внутривенного или перорального приема. Переход от перорального к внутривенному введению или наоборот может быть выполнен непосредственно без титрования. Общая суточная доза и частота приема должны сохраняться.

Таблетки, покрытые оболочкой, следует принимать внутрь, проглатывая с достаточным количеством жидкости, с приемом пищи или без нее. После приема внутрь может ощущаться горький привкус леветирацетама. Суточная доза разделяется на два приема одинаковых доз.

### **Дети**

Врач должен назначить наиболее подходящую лекарственную форму, фасовку и количество препарата в зависимости от возраста, веса и дозы.

*Монотерапия у взрослых и подростков (от 16 лет)*

Рекомендуемая начальная доза составляет 250 мг два раза в день, которая должна быть увеличена до начальной терапевтической дозы 500 мг два раза в день через две недели. Доза может быть дополнительно увеличена на 250 мг два раза в день каждые две недели в зависимости от клинического ответа. Максимальная доза составляет 1500 мг два раза в день.

*Дополнительная терапия у взрослых ( $\geq 18$  лет) и подростков (от 12 до 17 лет) с массой тела 50 кг и более*

Начальная терапевтическая доза составляет 500 мг два раза в день. Эту дозу можно начинать вводить в первый день лечения.

В зависимости от клинического ответа и переносимости суточная доза может быть увеличена до 1500 мг два раза в день. Изменения дозы могут быть сделаны по 500 мг два раза в день, увеличивая или уменьшая каждые две-четыре недели.

#### Досрочное завершение терапии

Если прием леветирацетама следует прекратить, то рекомендуется его постепенная отмена (*например*, у взрослых и подростков с массой тела более 50 кг: снижение на 500 мг два раза в день каждые две-четыре недели; у детей старше 6 месяцев, детей и подростков с массой тела менее 50 кг: снижение дозы не должно превышать 10 мг/кг два раза в день каждые две недели; у детей (младше 6 месяцев): снижение дозы не должно превышать 7 мг/кг два раза в день каждые две недели).

#### Особые группы пациентов

*Пациенты пожилого возраста (от 65 лет и старше)*

Для пожилых пациентов с нарушенной функцией почек рекомендуется коррекция дозы (см. ниже "Почечная недостаточность").

#### *Почечная недостаточность*

Суточная доза должна быть подобрана индивидуально в соответствии с функцией почек.

Для взрослых пациентов обратитесь к следующей таблице и скорректируйте дозу, как указано. Для использования этой таблицы дозирования необходима оценка клиренса креатинина пациента (CL<sub>Cr</sub>) в мл/мин. CL<sub>Cr</sub> в мл/мин может быть оценен по определению сывороточного креатинина (мг/дл) для взрослых и подростков с массой тела 50 кг или более с использованием следующей формулы:

$$\text{CL}_{Cr} \text{ (мл/мин)} = \frac{[140 - \text{возраст (лет)}] \times \text{вес (кг)}}{72 \times \text{сывороточный креатинин (мг/дл)}} \text{ (} \times 0,85 \text{ для женщин)}$$

Затем CL<sub>Cr</sub> корректируется по площади поверхности тела (ППТ) следующим образом:

$$CL_{Cr} (\text{мл/мин}/1,73 \text{ м}^2) = \frac{CL_{Cr} (\text{мл/мин})}{ППТ \text{ субъекта} (\text{м}^2)} \cdot 1,73$$

Корректировка дозы для взрослых и подростков с массой более 50 кг с нарушением функции почек

Группа	Клиренс креатинина (мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> )	Дозирование и частота применения
Нормальный	≥ 80	От 500 до 1500 мг 2 раза в день
Легкое нарушение	50-79	От 500 до 1500 мг 2 раза в день
Умеренное нарушение	30-49	От 250 до 750 мг 2 раза в день
Тяжелое нарушение	< 30	От 250 до 500 мг 2 раза в день
Пациенты с терминальной стадией почечной недостаточности, проходящие диализ (1)	-	От 500 до 1000 мг 1 раз в день(2)

(1) В первый день лечения леветирацетамом рекомендуется 750 мг ударной дозы.

(2) После диализа рекомендуется дополнительная доза от 250 до 500 мг.

Для детей с почечной недостаточностью дозу леветирацетама необходимо корректировать на основе функции почек, поскольку клиренс леветирацетама связан с функцией почек. Данная рекомендация основана на исследовании у взрослых пациентов с почечной недостаточностью.

CL<sub>Cr</sub> в мл/мин /1,73 м<sup>2</sup> можно оценить по определению креатинина в сыворотке (мг/дл), используя для подростков и детей следующую формулу (формула Шварца):

$$CL_{Cr} (\text{мл/мин}/1,73 \text{ м}^2) = \frac{\text{Рост (см)} \times k_s}{\text{Сывороточный креатинин (мг/дл)}}$$

$k_s = 0,45$  у доношенных детей до 1 года;  $k_s = 0,55$  у детей до 13 лет и у девочек-подростков;  $k_s = 0,7$  у подростков мужского пола

Корректировка дозирования для детей грудного возраста, детей и подростков с массой тела менее 50 кг с нарушением функции почек:

Группа	Клиренс креатинина (мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> )	Дозирование и частота применения(1)	
		Дети от 1 до 6 месяцев	Младенцы от 6 до 23 месяцев, дети и подростки с массой тела менее 50 кг

Нормальный	≥ 80	От 7 до 21 мг/кг (от 0,07 до 0,21 мл/кг) 2 раза в день	От 10 до 30 мг/кг (от 0,10 до 0,30 мл/кг) 2 раза в день
Легкое нарушение	50-79	От 7 до 14 мг/кг (от 0,07 до 0,14 мл/кг) 2 раза в день	От 10 до 20 мг/кг (от 0,10 до 0,20 мл/кг) 2 раза в день
Умеренное нарушение	30-49	От 3,5 до 10,5 мг/кг (от 0,035 до 0,105 мл/кг) 2 раза в день	От 5 до 15 мг/кг (от 0,05 до 0,15 мл/кг) 2 раза в день
Тяжелое нарушение	< 30	От 3,5 до 7 мг/кг (от 0,035 до 0,07 мл/кг) 2 раза в день	От 5 до 10 мг/кг (от 0,05 до 0,10 мл/кг) 2 раза в день
Пациенты терминальной стадией почечной недостаточности, проходящие диализ	c--	От 7 до 14 мг/кг (от 0,07 до 0,14 мл/кг) 1 раз в день (2) (4)	От 10 до 20 мг/кг (от 0,10 до 0,20 мл/кг) 1 раз в день (3) (5)

(1) Раствор Кеппра® для перорального применения следует использовать для доз менее 250 мг, для доз, не кратных 250 мг, когда рекомендации по дозированию не достижимы при приеме нескольких таблеток, и для пациентов, которые не могут глотать таблетки.

(2) В первый день лечения леветирацетамом рекомендуется ударная доза 10,5 мг/кг (0,105 мл/кг).

(3) В первый день лечения леветирацетамом рекомендуется 15 мг/кг (0,15 мл/кг) ударной дозы.

(4) После диализа рекомендуется дополнительная доза от 3,5 до 7 мг/кг (от 0,035 до 0,07 мл/кг).

(5) После диализа рекомендуется дополнительная доза от 5 до 10 мг/кг (от 0,05 до 0,10 мл/кг).

#### *Печеночная недостаточность*

Для пациентов с легкой и умеренной степенью печеночной недостаточности коррекция дозы не требуется. У пациентов с тяжелой степенью печеночной недостаточности с помощью клиренса креатинина можно недооценить почечную недостаточность.

Поэтому рекомендуется снижение суточной поддерживающей дозы на 50%, если клиренс креатинина составляет <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>.

#### Педиатрические пациенты

Врач должен назначить наиболее подходящую лекарственную форму, фасовку и количество препарата в зависимости от возраста, веса и дозы.

Состав/форма выпуска таблеток не предназначены для применения новорожденными и детьми в возрасте до 6 лет. Для применения в этой возрастной категории предпочтительным препаратом является раствор Кеппра® для перорального применения. Кроме того, доступные дозы формы выпуска в виде таблеток не подходят для начального лечения у детей с массой тела менее

25 кг, для пациентов, неспособных проглотить таблетки, или для введения доз ниже 250 мг. Во всех вышеперечисленных случаях следует использовать раствор Кеппра® для перорального применения.

#### Монотерапия

Безопасность и эффективность кеппры у детей и подростков младше 16 лет в качестве монотерапии не установлены.

Данные не доступны.

*Дополнительная терапия для детей в возрасте от 6 до 23 месяцев, детей (от 2 до 11 лет) и подростков (от 12 до 17 лет) с массой тела менее 50 кг.*

Кеппра®, раствор для перорального применения, является предпочтительной формой выпуска для применения у младенцев и детей в возрасте до 6 лет.

Для детей в возрасте 6 лет и старше раствор Кеппра® для перорального применения следует использовать для доз менее 250 мг, для доз, не кратных 250 мг, когда рекомендации по дозированию не достижимы при приеме нескольких таблеток, и для пациентов, которые не могут глотать таблетки.

Должна применяться минимальная эффективная доза. Начальная доза для ребенка или подростка с массой тела 25 кг должна составлять 250 мг два раза в день с максимальной дозой 750 мг два раза в день.

Доза для детей с массой тела 50 кг и выше такая же, как у взрослых.

*Дополнительная терапия для детей в возрасте от 1 месяца до 6 месяцев*

Раствор для перорального применения имеет специальную форму/состав для использования у детей.

#### Способ применения

Таблетки, покрытые оболочкой, следует принимать внутрь, проглатывая с достаточным количеством жидкости, с приемом пищи или без нее. После приема внутрь может ощущаться горький привкус леветирацетама. Суточная доза разделяется на два приема одинаковых доз.

### **Описание нежелательных реакций, которые проявляются при стандартном применении ЛП и меры, которые следует принять в этом случае**

#### Краткое описание профиля безопасности

Наиболее часто встречающимися побочными реакциями были ринофарингит, сонливость, головная боль, усталость и головокружение. Представленный ниже профиль нежелательных реакций основан на анализе объединенных плацебо-контролируемых клинических испытаний со всеми изученными показаниями,

всего леветирацетамом было пролечено 3416 пациентов. Эти данные дополняются информацией по использованию леветирацетама в соответствующих открытых расширенных исследованиях, а также опытом постмаркетингового наблюдения. Профиль безопасности леветирацетама в целом одинаков для всех возрастных групп (взрослых и детей) и для всех утвержденных показаний к эпилепсии.

Список нежелательных реакций представлен в таблице

Нежелательные реакции, о которых сообщалось в клинических исследованиях (взрослые, подростки, дети и младенцы > 1 месяца), и из данных постмаркетингового наблюдения, перечислены по системно-органным классам и частоте в следующей таблице. Нежелательные реакции представлены в порядке убывания серьезности, а их частота определяется следующим образом: очень часто ( $\geq 1/10$ ); часто (от  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); не часто (от  $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ); редко (от  $\geq 1/10000$  до  $< 1/1000$ ) и очень редко ( $< 1/10000$ ).

MedDRA SOC	Категории частоты			
	Очень часто	Часто	Не часто	Редко
Инфекции и заражения	Ринофарингит			Инфекция
Расстройства кровеносной и лимфатической системы			Тромбоцитопения, лейкопения	Панцитопения, нейтропения, агранулоцитоз
Расстройства иммунной системы				Лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами (ЛРЭСС), гиперчувствительность (включая ангионевротический отек и анафилаксию)
Нарушения обмена веществ и питания		Анорексия	Снижение веса, увеличение веса	Гипонатриемия
Психиатрические расстройства		Депрессия, враждебность/агрессия, беспокойство, бессонница,	Попытка суицида, суицидальные мысли, психотическое	Завершенный суицид, расстройство личности, патологическое

		нервозность/раздражительность	расстройство, ненормальное поведение, галлюцинации, гнев, спутанность сознания, приступ паники, аффективные колебания/перепады настроения, ажитация	мышление, бред
<u>Расстройства нервной системы</u>	Сонливость, головная боль	Судороги, нарушение равновесия, головокружение, вялость, тремор	Амнезия, нарушение памяти, нарушение координации/атаксия, парестезия, нарушение внимания	Хореоатетоз, дискинезия, гиперкинезия, нарушение походки, энцефалопатия
<u>Нарушения зрения</u>			Диплопия, размытое зрение	
<u>Нарушения со стороны органа слуха и равновесия</u>		Головокружение		
<u>Нарушения со стороны органов дыхания, грудной клетки и средостения</u>		Кашель		

MedDRA SOC	Категории частоты			
	Очень часто	Часто	Не часто	Редко
<u>Желудочно-кишечные расстройства</u>		Боль в животе, диарея, диспепсия, рвота, тошнота		Панкреатит
<u>Гепатобилиарные расстройства</u>			Патологии функциональной печёночной пробы	Печеночная недостаточность, гепатит
<u>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</u>				Острое поражение почек
<u>Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки</u>		Сыпь	Алоpecia, экзема, зуд,	Токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, мультиформная эритема
<u>Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани</u>			Мышечная слабость, миалгия	Острый некроз скелетных мышц и увеличение креатинфосфокиназы крови *
<u>Общие расстройства и состояние места введения</u>		Астения/слабость		
<u>Травмы, отравления и процедурные осложнения</u>			Травма	

\* Распространенность значительно выше у японских пациентов по сравнению с пациентами, не относящимся к этническим жителям Японии.

#### Описание некоторых нежелательных реакций

Риск анорексии выше, если леветирацетам вводится вместе с топираматом.

В нескольких случаях алопеции выздоровление наблюдалось после прекращения приема леветирацетама. В некоторых случаях панцитопении было выявлено подавление функции костного мозга.

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

#### Педиатрические пациенты

В плацебо-контролируемых и открытых расширенных исследованиях леветирацетам получали в общей сложности 190 пациентов в возрасте от 1 месяца до 4 лет. Шестьдесят из этих пациентов лечились леветирацетамом в плацебо-контролируемых исследованиях. В плацебо-контролируемых и открытых расширенных исследованиях леветирацетамом лечились в общей сложности 645 пациентов в возрасте 4-16 лет. 233 из этих пациентов получали леветирацетам в плацебо-контролируемых исследованиях. В обоих этих возрастных диапазонах эти данные дополняются опытом применения леветирацетама в постмаркетинговый период.

Кроме того, в исследовании безопасности после получения разрешения участвовал 101 ребенок в возрасте до 12 месяцев. Каких-либо новых проблем безопасности леветирацетама для детей младше 12 месяцев с эпилепсией не выявлено.

Профиль нежелательных реакций леветирацетама в целом одинаков для всех возрастных групп и для всех утвержденных показаний к эпилепсии. Результаты безопасности у детей в плацебо-контролируемых клинических исследованиях соответствовали профилю безопасности леветирацетама у взрослых, за исключением поведенческих и психических побочных реакций, которые чаще встречались у детей, чем у взрослых. У детей и подростков в возрасте от 4 до 16 лет рвота (очень часто, 11,2%), ажитация (часто 3,4%), перепады настроения (часто, 2,1%), лабильность чувств (часто, 1,7%), агрессия (часто, 8,2 %), ненормальное поведение (часто 5,6%) и вялость (часто 3,9%) регистрировались чаще, чем в других возрастных диапазонах или в общем профиле безопасности. У младенцев и детей в возрасте от 1 месяца до 4 лет раздражительность (очень часто, 11,7%) и нарушение координации (часто 3,3%) регистрировались чаще, чем в других возрастных группах или в общем профиле безопасности.

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании безопасности детей с дизайном не меньшей эффективности были оценены когнитивные и нейропсихологические эффекты леветирацетама у детей в возрасте от 4 до 16 лет с парциальными припадками. Был сделан вывод о том, что Кеппра® в отношении изменений по сравнению с исходным значением показателя внимания и памяти Лейтер-R, и комплексного показателя

скрининга памяти в протокольной популяции не отличалась (не уступала) от плацебо. Результаты, относящиеся к поведенческому и эмоциональному функционированию, показали ухудшение у пациентов, лечившихся леветирацетамом, по агрессивному поведению, которое измерялось стандартизированным и систематическим способом с использованием валидированного инструмента (CBCL - Лист наблюдения за поведением ребёнка Ахенбаха). Однако субъекты, которые принимали леветирацетам в долгосрочном открытом последующем исследовании, в среднем не показывали ухудшения поведенческого и эмоционального функционирования; в частности, показатели агрессивного поведения были не хуже исходных.

**При возникновении нежелательных лекарственных реакций обращаться к медицинскому работнику, фармацевтическому работнику или напрямую в информационную базу данных по нежелательным реакциям (действиям) на лекарственные препараты, включая сообщения о неэффективности лекарственных препаратов РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитет контроля качества и безопасности товаров и услуг Министерства здравоохранения Республики Казахстан <http://www.ndda.kz>**

#### **Дополнительные сведения**

##### ***Состав лекарственного препарата***

Одна таблетка 250 мг содержит

*активное вещество* – леветирацетам 250 мг,

*вспомогательное вещество*: натрия кроскармеллоза, макрогол 6000, кремния диоксид коллоидный безводный, магния стеарат,

*состав оболочки Опадрай 85F20694 голубой*: краситель FD&C голубой №2/индигокармин алюминийевый лак (E132), макрогол/полиэтиленгликоль 3350, спирт поливиниловый, частично гидролизированный; тальк, титана диоксид (E171).

Одна таблетка 500 мг содержит

*активное вещество* - леветирацетам 500 мг,

*вспомогательное вещество*: натрия кроскармеллоза, макрогол 6000, кремния диоксид коллоидный безводный, магния стеарат,

*состав оболочки Опадрай 85F32004 желтый*: железа оксид желтый (E172), макрогол/полиэтиленгликоль 3350, спирт поливиниловый, частично гидролизированный; тальк, титана диоксид (E171).

Одна таблетка 1000 мг содержит

*активное вещество* – леветирацетам 1000 мг,

*вспомогательное вещество*: натрия кроскармеллоза, макрогол 6000, кремния диоксид коллоидный безводный, магния стеарат,

*состав оболочки Опадрай 85 F 18422 белый:* макрогол/полиэтиленгликоль 3350, спирт поливиниловый, частично гидролизованный; тальк, титана диоксид (E171).

**Описание внешнего вида, запаха, вкуса**

Таблетка синего цвета, продолговатой формы, с надписью и кодом "ucb" и "250" на одной стороне.

Таблетка желтого цвета, 16 мм, продолговатой формы, с надписью и кодом "ucb" и "500" на одной стороне.

Таблетка белого цвета, 19 мм, продолговатой формы, с надписью и кодом "ucb" и "1000" на одной стороне.

Линия разлома предназначена только для улучшения разламывания с целью облегчения проглатывания, а не для деления на равные дозы.

**Форма выпуска и упаковка**

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

По 10 таблеток помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и алюминиевой фольги. По 3 или 6 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по медицинскому применению на казахском и русском языках помещают в картонную пачку.

Не все размеры упаковки могут продаваться.

**Срок хранения**

3 года

Не применять по истечении срока годности.

**Условия хранения**

Хранить в сухом месте при температуре не выше 30 °С.

Хранить в недоступном для детей месте!

**Условия отпуска из аптек**

По рецепту

**Сведения о производителе**

Бельгия

ЮСБ Фарма С.А.

Chemin du Foriest, B-1420 Braine l'Alleud, Belgium

Тел: +32 2 386 40 40

факс: +32 2 386 40 40

Адрес электронной почты: [www.gsk.com](http://www.gsk.com)

**Держатель регистрационного удостоверения**

Великобритания

ГлаксоСмитКляйн Экспорт Лтд.,

980 Great West Road, Brentford, Middlesex, TW8 9GS, UK

Тел: +44 20 8047 5000

факс: +44 20 8047 5000

Адрес электронной почты: [www.gsk.com](http://www.gsk.com)

**Наименование, адрес и контактные данные (телефон, факс, электронная почта) организации на территории Республики**

**Казахстан, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей и ответственная ответственная за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства**

Товарищество с ограниченной ответственностью "ГСК Казахстан"

Казахстан, город Алматы, Медеуский район, Проспект Нұрсұлтан Назарбаев, дом 273, почтовый индекс 050059

Номер телефона: +7 727 258 28 92, +7 727 259 09 96

Номер факса: + 7 727 258 28 90

Адреса электронной почты: EAEU.PV4customers@gsk.com (безопасность), kaz.med@gsk.com (жалобы на качество, запросы медицинской информации)