

Қазақстан Республикасы
Денсаулық сақтау министрлігі
«Тауарлар мен көрсетілетін
қызметтердің сапасы мен
қауіпсіздігін бақылау
комитеті» РММ төрағасының
2019 ж. «29» қазан
№ N024459 бұйрығымен
БЕКІТІЛГЕН

**Дәрілік затты медициналық қолдану
жөніндегі нұсқаулық
Кеппра®**

Саудалық атауы
Кеппра®

Халықаралық патенттелмеген атауы
Леветирацетам

Дәрілік түрі
Ішуге арналған 100 мг/мл, 300 мл ерітінді

Құрамы

1 мл ерітіндінің құрамында

белсенді зат - 100 мг леветирацетам,

қосымша заттар: натрий цитраты, лимон қышқылының моногидраты, метилпарагидроксибензоат (E218), пропилпарагидроксибензоат (E216), аммоний глицирризаты, глицерин 85%, сұйық мальтитол, калий ацесульфамы, жүзім хош иістендіргіші 501040А, тазартылған су.

Сипаттамасы

Өзіне тән иісі бар мөлдір түссіз сұйықтық.

Фармакотерапиялық тобы

Жүйке жүйесі. Эпилепсияға қарсы препараттар. Эпилепсияға қарсы басқа препараттар. Леветирацетам.

АТХ коды N03AX14

Фармакологиялық қасиеттері

Фармакокинетикасы

Сіңуі

Леветирацетам ішке қабылдағаннан кейін асқазан-ішек жолынан жылдам сіңіріледі. Биожетімділігі іс жүзінде 100% құрайды. Сарысудағы ең жоғары концентрациясына (C_{max}) 1000 мг дозада ішу арқылы қолданғаннан кейін 1,3 сағаттан соң жетеді және 31 мкг/мл құрайды; қайталанған дозасынан кейін - 43 мкг/мл. Тепе-тең жағдайға 2 күннен кейін жетеді, концентрациясы 270 нг/мл құрайды; 1000 мг

дозаны қайталап қабылдағаннан кейін – 308 нг/мл. Тұрақты концентрациясына тәулігіне екі мәрте қолданған кезде 2 күннен соң жетеді. Сіңу дәрежесі дозаға және тамақ ішу уақытына байланысты емес. Сіңуі толық жүреді және дозаға байланысты болады, бұл дене салмағына мг/кг түрінде бейнеленген леветирацетамның қабылданған дозасын негізге ала отырып, сарысудағы препарат концентрациясын болжауға мүмкіндік береді.

Таралуы

Леветирацетамның тіндерге таралуына қатысты деректер жоқ. Леветирацетам мен оның негізгі метаболитінің қан плазмасы ақуыздарымен байланысу дәрежесі 10%-дан аз. Таралу көлемі (V_d) шамамен 0,5-0,7 л/кг құрайды, ол организмдегі сұйықтықтың жалпы көлеміне сәйкес.

Метаболизмі

Леветирацетам адам организмінде экстенсивті метаболизденбейді.

Метаболизмінің негізгі механизмі (24 %) метаболиттері қан денешіктерін қоса, көптеген тіндерде анықталатын ацетамидті топтың ферменттік гидролизі болып табылады. Фармакологиялық белсенді емес негізгі метаболиттің (ucb L057) түзілуі бауырдың P450 цитохромының қатысуынсыз жүреді.

Леветирацетам және оның алғашқы метаболиттері P450 цитохромы изоформаларымен (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 1A2), глюкуронидтрансферазалармен (UGT1A1, UGT1A6) және эпоксид гидроксолазамен бәсеңдетілмейді. Леветирацетам вальпрой қышқылының глюкуронидациясына әсер етпейді.

Гепатоциттердің жасушалық өсірінділерінде леветирацетамның CYP2B6 мен CYP3A4-ке әсер ету дәрежесі жоқ немесе өте төмен. Леветирацетам мен ішке қабылдауға арналған контрацептивтер, варфарин және дигоксин арасында айтарлықтай өзара әрекеттесу күтілмейді. Осылайша леветирацетамның басқа субстанциялармен өзара әрекеттесу ықтималдығы аз.

Шығарылуы

Ересектердегі жартылай шығарылу кезеңі ($T_{1/2}$) 7 ± 1 сағат құрайды және енгізу тәсілі мен қолдану режиміне байланысты емес. Орташа жүйелі клиренсі 0,96 мл/мин/кг құрайды. Препараттың 95% (дозаның 93%-ға жуығы алғашқы 48 сағат ішінде шығарылады) бүйрекпен шығарылады. Нәжіспен шығарылуы қабылданған дозаның 0.3 % жуығын құрайды. Леветирацетам мен оның алғашқы метаболиттерінің несеппен жинақталып шығарылуы негізінен алғашқы 48 сағат ішінде қабылданған дозадан 24-66 % құрайды. Леветирацетам мен оның метаболитінің бүйректік клиренсі, тиісінше, 0,6 және 4,2 мл/мин/кг-ге тең.

Қайталап қабылдағаннан кейін клиренсінің өзгеруі байқалмайды.

Жынысы, нәсілі

Жынысы мен нәсілі леветирацетамның фармакокинетикасына әсер етпейді.

Егде пациенттер

Егде пациенттерде $T_{1/2}$ 40% (10-11 сағатқа дейін) артады, бұл осы топ пациенттеріндегі бүйрек функциясының нашарлауына байланысты.

Балалар

Балаларда (6-дан 12 жасқа дейін) бір реттік 20 мг/кг дозаны ішу арқылы қабылдағаннан кейін $T_{1/2}$ 6 сағат құрайды. Балалардағы жүйелі клиренс, ересектердегіден гөрі, шамамен 30% жоғары, әрі дене салмағына тікелей байланысты. Эпилепсиясы бар (6-дан 12 жасқа дейінгі) балаларда препаратты ішке қайталап қабылдаудан кейін (20-дан

60 мг/кг/тәулікке дейін) леветирацетам жылдам сіңеді. Препаратты қабылдағаннан кейін плазмадағы концентрациясының шыңы 0,5 -тен 1,0 сағатқа дейін байқалады.

Плазмадағы және қисық астындағы аудан концентрациясы шыңының дозаға тәуелді және дозаға пропорционалды жоғарылауы байқалған. Жартылай шығарылу кезеңі шамамен 5 сағатты құрайды. Айқын клиренсі 1.1 мл/мин/кг құрайды.

Бүйрек функциясының бұзылуы

Бүйрек функциясы бұзылған пациенттерде леветирацетам мен оның негізгі метаболитінің клиренсі креатинин клиренсімен өзара байланысады, сондықтан бүйрек жеткіліксіздігі бар пациенттерге дозаны креатинин клиренсіне сәйкес таңдау ұсынылады. Бүйрек жеткіліксіздігінің терминалдық сатысындағы ересектерде $T_{1/2}$ диализ сеанстары арасындағы кезеңде 25 сағат және диализ кезінде 3,1 сағат құрайды. Диализдің 4 сағаттық сеансы ішінде 51%-ға дейін леветирацетам шығарылады.

Бауыр функциясының бұзылуы

Бауыр функциясының елеусіз немесе орташа бұзылулары бар пациенттерде леветирацетам клиренсінің елеулі өзгерістері байқалмайды. Көптеген жағдайларда бауыр функциясының ауыр бұзылуларында және қатарлас бүйрек жеткіліксіздігінде леветирацетам клиренсі, негізінен, қатар жүретін бүйрек клиренсінің нашарлауы салдарынан 50% азаяды.

Фармакодинамикасы

Леветирацетам, Кеппра® препаратының әсер етуші заты, құрылымы жағынан эпилепсияға қарсы белгілі препараттардан ерекшеленетін пирролидон туындысы (α -этил-2-оксо-1-пирролидинацетамидтің S-энантиомері) болып табылады. Леветирацетамның әсер ету механизмі толығымен зерттелмеген, бірақ қолданыстағы эпилепсияға қарсы дәрілердің әсер ету механизмдерінен ерекшелігі айқын.

Леветирацетам негізгі жасушалық сипаттамаларға және қалыпты нейротрансмиссияға ықпал етпейді.

Леветирацетамның N-типтегі өзекшелер арқылы Ca^{2+} иондар ағымын ішінара бөгеп және кальцийдің нейронішілік деподан босап шығуын бәсеңдете отырып, нейрондардағы Ca^{2+} иондарының концентрациясына ықпал ететіні көрсетілген. Бұдан бөлек, леветирацетам мырыш және β -карболиндер әсерімен бәсеңдейтін ГАМК- және глицинге тәуелді өзекшелер арқылы өтетін ағымды ішінара қалыпқа келтіреді.

Жорамалданатын әсер ету механизмдерінің бірі ми мен жұлынның сұр затында болатын SV2A синапстық везикулаларының гликопротеинмен қосылуының дәлелденген байланысына негізделеді. Нейрондық белсенділіктің аса жоғары синхрондалуын болдырмау түрінде көрінетін құрысуға қарсы әсері жорамал түрінде осымен түсіндіріледі.

Қолданылуы

Емдеу кезінде монотерапия ретінде:

- эпилепсия диагнозы алғаш қойылған ересектер мен 16 жастағы және одан үлкен жасөспірімдердегі екінші қайтара таралуымен немесе онсыз парциальді ұстамалар

Емдеу кезінде қосымша ем ретінде:

- эпилепсиясы бар ересектер, жасөспірімдер мен 1 айдан асқан балалардағы екінші қайтара таралуымен немесе онсыз парциальді ұстамалар

- ювенильді миоклонустық эпилепсиясы бар ересектер мен 12 жастан асқан балалардағы миоклонустық құрысулар;

- идиопатиялық таралған эпилепсиясы бар ересектер мен 12 жастан асқан балалардағы алғашқы таралған тонусты-клонустық ұстамалар.

Қолдану тәсілі және дозалары

Ем вена ішіне немесе ішу арқылы енгізуден басталуы мүмкін. Енгізудің басқа түріне ауысу тікелей, дозаны титрлеусіз жүргізілуі керек. Жалпы тәуліктік дозаны және енгізу жиілігін ұстану керек.

Кеппра® препаратын тамақ ішуге байланыссыз, ішу арқылы қабылдайды.

Қабылдар алдында ішуге арналған ерітіндіні стақандағы суда немесе балалардың бөтелкесінде сұйылтуға болады. Препараттың тәуліктік дозасын бірдей екі қабылдауға бөледі.

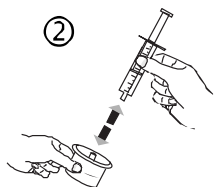
Препаратты дозалау жиынтыққа кіретін, сыйымдылығы 10 мл (1000 мг леветироцитамға сәйкес келетін), 0, 25 мл бөліктермен бағаланған (25 мг-ге сәйкес келетін) өлшеуіш шприцтің көмегімен жүзеге асырылады. Бұл шприц 4 жастан асқан балаларға, жасөспірімдер мен ересектерге қолдануға арналған.

Бөліктерге бөлінген шприцтің көмегімен ерітіндіні дозалау жөніндегі нұсқаулар

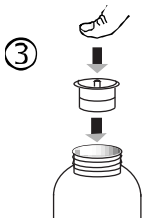
- Құтыны ашыңыз: ол үшін қалпақшасынан басыңыз да, оны сағат тіліне қарсы бұраңыз (1-сурет)



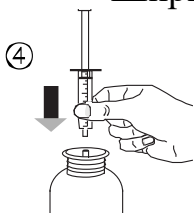
- Адаптерді шприцтен ажыратып алыңыз (2-сурет).



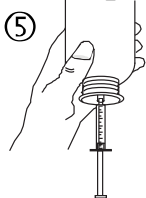
- Шприцтің адаптерін құтының мойнына қойыңыз (3- сурет). Оның жақсы бекітілгеніне көз жеткізіңіз.



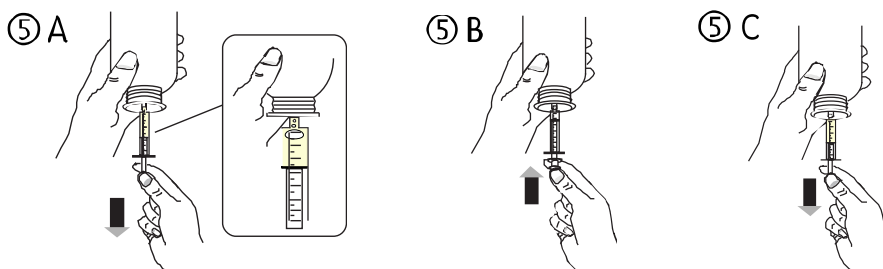
- Шприцті алыңыз да, оны адаптерге орналастырыңыз (4-сурет).



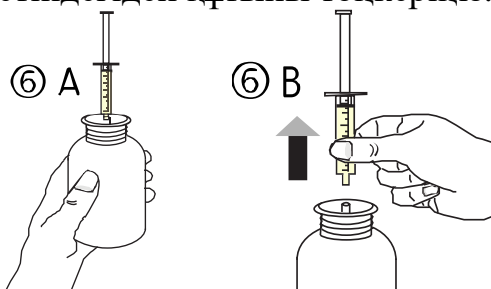
- Құтыны төмен қаратып төңкеріңіз (5-сурет).



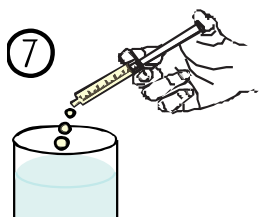
- Поршеньді төмен қарай тартып, шприцті ерітіндінің аздаған мөлшерімен толтырыңыз (5А сурет), сосын шприцтен ауа көпіршіктерін шығару үшін поршеньнің жоғары жағынан басыңыз (5 В сурет). Поршеньді төмен қарай басу арқылы өзіңізге тағайындалған препарат мөлшерін өлшеп алыңыз (5С сурет).



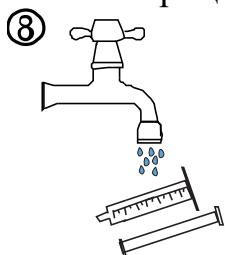
- 6А суретіндегідей құтыны төңкеріңіз. Шприцті адаптерден ажыратыңыз (6В сурет).



- Шприцтің ішіндегісін, поршеньді түбіне дейін басып, суы бар стақанға немесе балалар бөтелкесіне енгізіңіз (7-сурет).



- Шприцті сумен шайыңыз (8-сурет).



- Құтыны пластик қақпақпен жабыңыз.

Ересектер

Монотерапия

Ересектер мен 16 жастан асқан жасөспірімдер

Ересектер мен 16 жастан асқан жасөспірімдерді емдеуді күніне 2 рет тағайындалатын 250 мг-ден бастайды. 2 аптадан соң дозаны тәулігіне екі рет 500 мг бастапқы емдік дозаға дейін жоғарылату керек. Әрі қарай емге клиникалық жауапқа байланысты доза әрбір 2 аптада 250 мг жоғарылатылуы мүмкін. Ең жоғары тәуліктік доза 3000 мг (тәулігіне екі рет 1500 мг) құрайды.

Қосымша ем ретінде

18 жастағы және одан асқан ересектер мен жасөспірімдер және дене салмағы 50 кг немесе одан жоғары 12-ден 17 жасқа дейінгі жасөспірімдер

Емдеуі тәулігіне екі рет 500 мг тәуліктік дозадан бастау керек. Бұл доза курстың бірінші күні тағайындалуы керек.

Клиникалық жауапқа және препараттың көтерімділігіне байланысты, дозаны тәулігіне екі рет тағайындалатын 1500 мг дейін жоғарылатуға болады. Күніне екі рет 500 мг адыммен дозаны түзетуді (азайту немесе жоғарылату) әрбір 2-4 аптада жүргізуге болады.

Балалар

Дәрігер препаратты пациенттің дене салмағына, жасына және қажетті емдік дозасына қарай сәйкес келетін дәрілік түрінде және дозасында тағайындауы тиіс.

Монотерапия

Кеппра® препаратының 16 жасқа дейінгі балалар мен жасөспірімдерде тиімділігі мен қауіпсіздігі анықталмаған.

Қосымша ем ретінде

6 айдан 23 айға дейінгі сәбилер, 2 жастан 11 жасқа дейінгі балалар және дене салмағы 50 кг дейінгі 12 жастан 17 жасқа дейінгі жасөспірімдер

Бастапқы доза күніне екі рет дене салмағына 10 мг/кг құрайды. Клиникалық жауапқа және препараттың көтерілімділігіне байланысты дозаны тәулігіне екі рет дене салмағына 30 мг/кг дейін жоғарылатуға болады. Түзету үшін дозаның қадамы әрбір 2 аптада тәулігіне екі рет дене салмағына 10 мг/кг аспауы керек. Ең төмен тиімді дозаны қабылдау керек. Дене салмағы 50 кг және жоғары балаларда препарат дозасы ересектердегідей.

Балалар және жасөспірімдерге арналған дозалау бойынша ұсыныстар

Салмағы	Старттық доза: 10 мг/кг күніне екі рет	Ең жоғары доза: 30 мг/кг күніне екі рет
6 кг ⁽¹⁾	60 мг (0.6 мл) күніне екі рет	180 (1.8 мл) мг күніне екі рет
10 кг ⁽¹⁾	100 мг (1 мл) күніне екі рет	300 мг (3 мл) күніне екі рет
15 кг ⁽¹⁾	150 мг (1.5 мл) күніне екі рет	450 мг (4.5 мл) күніне екі рет
20 кг ⁽¹⁾	200 мг (2 мл) күніне екі рет	600 мг (6 мл) күніне екі рет
25 кг	250 мг күніне екі рет	750 мг күніне екі рет
50 кг ⁽²⁾ - ден	500 мг күніне екі рет	1500 мг күніне екі рет

⁽¹⁾ дене салмағы 25 кг немесе одан азырақ балаларға емдеуді ішке қабылдауға арналған 100 мг/мл ерітінді Кеппра® препаратымен бастаған дұрыс

⁽²⁾ -салмағы 50 кг-дан немесе одан асатын балалар мен жасөспірімдер үшін дозалау ересектердегімен бірдей.

1 айдан 6 айға дейінгі сәбилер

Бастапқы емдеу дозасы күніне екі рет 7 мг/кг құрайды. Клиникалық тиімділігіне және жағымдылығына қарай, дозаны күніне екі рет қабылданатын 21 мг/кг-ге дейін арттыруға болады. Дозаны өзгерту әр екі апта сайын күніне екі рет 7 мг/кг-ден асырылмауға тиіс. Ең төмен тиімді доза пайдаланылуы тиіс.

1 айдан 6 айға дейінгі сәбилерге арналған дозалау жөніндегі ұсынымдар:

<i>Дене салмағы</i>	<i>Бастапқы доза: күніне екі рет 7 мг/кг</i>	<i>Ең жоғарғы доза: 21 мг/кг күніне екі рет</i>
4 кг	28 мг (0.3 мл) күніне екі рет	84 мг (0.85 мл) күніне екі рет
5 кг	35 мг (0.35 мл) күніне екі рет	105 мг (1.05 мл) күніне екі рет
7 кг	49 мг (0.5 мл) күніне екі рет	147 мг (1.5 мл) күніне екі рет

Қаптамаға салынған сыйымдылығы 10 мл шприц 4 жастан бастап және одан үлкен балаларға пайдаланылуы тиіс. 1 айлықтан 4 жасқа дейінгі сәбилер мен кіші жастағы балаларға арналған дозаны төменде көрсетілгендей көлемі кіші шприцтер (бұл шприцтер қаптамада болмайды) көмегімен енгізу керек:

1 айдан 6 айға дейінгі сәбилер	Шприц 1 мл	Әрқайсысы 0,05 мл (5 мг сәйкес) бөлікке бөлінген шприц
6 айдан 4 жасқа дейінгі сәбилер және балалар	Шприц 2 немесе 3 мл	Әрқайсысы 0,1 мл (10 мг сәйкес) бөлікке бөлінген шприц
4 жастағы және одан үлкен балалар	Шприц 10 мл	Әрқайсысы 0,25 мл (25 мг сәйкес) бөлікке бөлінген шприц

Егде пациенттер

Бүйрек функциясы бұзылған жағдайда дозаны түзету ұсынылады.

Бүйрек жеткіліксіздігі бар пациенттер

Тәуліктік доза бүйрек дисфункциясы дәрежесіне сәйкес жекелей тағайындалуы керек.

Леветирацетам бүйрекпен шығарылатындықтан, бүйрек жеткіліксіздігі бар пациенттерге дозаны креатинин клиренсіне қарай таңдау қажет.

Дене салмағы 50 кг-ден жоғары ересектер мен жасөспірімдер үшін креатинин клиренсін (КК) сарысудағы креатинин концентрациясының негізінде келесі формула бойынша есептеуге болады:

$$\text{КК (мл/мин)} = \frac{[140 - \text{жасы (жылдар)}] \times \text{дене салмағы (кг)}}{72 \times \text{сарысулық КК (мг/дл)}}$$

Креатинин клиренсі әйелдерде алынған мәнді 0,85-ке көбейту арқылы есептеледі. Дене беткейі ауданына (ДБА) қарай реттеу келесі формула бойынша жүргізіледі:

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

Дене салмағы 50 кг және одан жоғары, бүйрек функциясының бұзылуы бар ересектер мен жасөспірімдер үшін дозалау сызбасы

Бүйрек жеткіліксіздігі	КК (мл/мин) (мл/мин/1,73 м ²)	Дозалау сызбасы
Бүйректің қалыпты функциясы	> 80	500-1500 мг күніне екі рет
Елеусіз дәрежедегі бұзылу	50-79	500-1000 мг күніне екі рет
Орташа дәрежедегі бұзылу	30-49	250-750 мг күніне екі рет
Ауыр дәрежедегі бұзылу	< 30	250-500 мг күніне екі рет
Терминальді сатысы – диализдегі пациенттер*	-	500-1000 мг күніне бір рет **

* Емдеудің бірінші күні 750 мг қанықтыратын дозаны қабылдау ұсынылады

** Диализден кейін 250-500 мг қосымша дозаны қабылдау ұсынылады

Бүйрек функциясының бұзылыстары бар балаларда леветирацетам дозасын бүйрек жеткіліксіздігінің дәрежесіне сәйкес ретке келтіру қажет.

Жасөспірімдер, балалар мен сәбилердегі мл/мин/1,73 м² креатинин клиренсін (КК) креатининнің сарысулық (мг/дл) деңгейі негізінде келесі формула бойынша (Шварц формуласы) есептеуге болады:

$$\text{КК (мл/мин/1.73 м}^2\text{)} = \frac{\text{Бойы (см)} \times k_s}{\text{Сарысу креатинині (мг/дл)}}$$

13 жасқа дейінгі балалар мен жасөспірім қыз балалар жағдайында $k_s=0,55$; жасөспірім ұлдар жағдайында $k_s=0,7$.

Бүйрек функциясының бұзылуы бар дене салмағы 50 кг-ден аз балалар мен жасөспірімдердегі дозалау сызбасы

Сатысы	Креатинин клиренсі (мл/мин/1.73 м ²)	Дозасы (ішке қабылдауға арналған ерітінді дозасы) және жиілігі ⁽¹⁾	
		1-ден 6 айға дейінгі сәбилер	6 айдан 23 айға дейінгі сәбилер, дене салмағы 50 кг дейінгі балалар мен жасөспірімдер
Қалыпты бүйрек функциясы	> 80	7-ден 21 мг/кг дейін (0.07-ден 0.21 мл/кг дейін) күніне екі рет	10-нан 30 мг/кг дейін (0.10-нан 0.30 мл/кг дейін) күніне екі рет
Елеусіз бұзылу дәрежесі	50-79	7-ден 14 мг/кг дейін (0.07-ден 0.14 мл/кг дейін), күніне екі рет	10-нан 20 мг/кг дейін (0.10-нан 0.20 мл/кг дейін), күніне екі рет
Орташа бұзылу дәрежесі	30-49	3.5-тен 10.5 мг/кг дейін (0.035-тен 0.105 мл/кг дейін) күніне екі рет	5-тен 15 мг/кг дейін (0.05-тен 0.15 мл/кг дейін) күніне екі рет
Ауыр бұзылу дәрежесі	< 30	3.5-тен 7 мг/кг дейін (0.035-тен 0.07 мл/кг дейін) күніне екі рет	5-тен 10 мг/кг дейін (0.05-тен 0.10 мл/кг дейін) күніне екі рет
Диализде жүрген бүйрек жеткіліксіздігінің терминальді	--	7-ден 14 мг/кг дейін (0.07-ден 0.14 мл/кг дейін) күніне бір рет ⁽²⁾⁽⁴⁾	10-нан 20 мг/кг дейін (0.10-нан 0.20 мл/кг дейін) күніне бір рет ⁽³⁾⁽⁵⁾

(декомпенсация ланған) соңғы сатысындағы пациенттер			
--	--	--	--

(1) Ішке қабылдауға арналған ерітіндіні бірнеше таблетка қабылдау арқылы дозалау жөніндегі ұсынымдарды сақтау мүмкін болмаған кезде, және таблеткаларды жұта алмайтын пациенттер үшін 250 мг-ден азырақ дозаларда, 250 мг-ге еселі дозаларда пайдалану керек.

(2) Леветирацетаммен емдеудің бірінші күні 10.5 мг/кг (0.105 мл/кг) доза ұсынылады.

(3) Леветирацетаммен емдеудің бірінші күні 15 мг/кг (0.15 мл/кг) доза ұсынылады.

(4) Диализден соң, 3.5 -тен 7 мг/кг дейінгі (0,035 -тен 0,07 мл/кг дейін) қосымша доза ұсынылады.

(5) Диализден соң, 5-тен 10 мг/кг дейінгі (0.05 -ден 0.10 мл/кг дейінгі) қосымша доза ұсынылады.

Бауыр жеткіліксіздігі

Бауыр функциясының әлсіз және орташа бұзылуларында дозаны түзету талап етілмейді. Бауыр функциясының ауыр бұзылуы бар пациенттерде креатинин клиренсінің төмендеуі бүйрек функциясының бұзылу дәрежесін толық көлемде көрсете алмауы мүмкін, сондықтан креатинин клиренсі <60 мл/мин/1,73 м² пациенттерге тәуліктік дозаны 50% төмендету ұсынылады.

Жағымсыз әсерлері

Назофарингит, шаршау, бас ауыруы, ұйқышылдық, бас айналуы жиірек кездесетін жағымсыз реакциялар болды.

Төменде көрсетілген жағымсыз реакциялар, ағзалар мен ағзалар жүйесінің зақымдануы және пайда болу жиілігіне қарай берілген. Пайда болу жиілігі төмендегідей анықталады: *өте жиі* ($\geq 1/10$), *жиі* ($\geq 1/100$ және $< 1/10$), *жиі емес* ($\geq 1/1\ 000$ және $< 1/100$), *сирек* ($\geq 1/10\ 000$ және $< 1/1\ 000$), *өте сирек* ($< 1/10\ 000$).

Өте жиі

- назофарингит
- ұйқышылдық
- бас ауыруы

Жиі

- анорексия (топираматпен қатар тағайындағанда жиірек)
- депрессия, озбырлық, мазасыздану, ұйқысыздық, күйгелектік, ашушандық
- құрысулар, тепе теңдіктің бұзылуы, бас айналуы, летаргия, тремор
- вертиго
- жөтел
- іш аймағының ауыруы, диарея, диспепсия, жүрек айнуы, құсу
- бөртпе
- астения/шаршағыштық

Жиі емес

- тромбоцитопения, лейкопения
- дене салмағының төмендеуі/жоғарылауы
- суицидке әрекет жасау, суицидтік ойлар, психикалық бұзылыстар, мінез-құлықтың бұзылуы, елестеулер, ызалану, сасқалақтау, үрейлі шабуыл, эмоциялық ауытқушылық/көңіл-күй құбылуы, үрей
- амнезия, жадының нашарлауы, атаксия/ қимыл-үйлесімінің бұзылуы, парестезиялар, зейіннің бұзылуы
- диплопия, анық көрмеу

- бауыр сынамаларының патологиялық нәтижелері
- алопеция (препаратты қабылдауды тоқтатқанда регрессия), экзема, қышыну
- бұлшықет әлсіздігі, миалгия
- жарақаттар

Сирек

- инфекциялар
- панцитопения (кейбір жағдайларда – сүйек кемігінің супрессиясы), нейтропения, агранулоцитоз
- эозинофилия және жүйелі реакциялар (DRESS) түріндегі дәрілік реакциялар, аса жоғары сезімталдық (ангионевроздық ісінуді және анафилаксияны қоса)
- гипонатриемия
- суицид, патологиялық ойлар, тұлғалық бұзылыс
- хореоатетоз, дискинезия, гиперкинезия
- панкреатит
- бауыр функциясының бұзылуы, гепатит
- бүйректің жедел зақымдануы
- уытты эпидермалық некролиз, Стивенс-Джонсон синдромы, мультиформалы эритема
- рабдомиолиз және қандағы креатинфосфокиназа белсенділігінің артуы¹

Леветирацетамды қолданғаннан кейін сирек жағдайларда энцефалопатия анықталды. Бұл жағымсыз әсерлер әдетте ем басында туындаған (бірнеше күннен бірнеше айға дейін) және ем аяқталғаннан кейін қайтымды болды.

Жекелеген жағымсыз реакциялардың сипаттамасы

Леветирацетамды топираматпен бір мезгілде қолданған кезде анорексияның даму ықтималдығы артады.

Бірқатар жағдайларда леветирацетамды тоқтатқаннан кейін түкті жабынның қалпына келуі байқалды.

Кейбір панцитопения жағдайларында сүйек кемігінің бәсеңдегені анықталды.

Балалар

4-тен 16 жасқа дейінгі 645 баланы емдеуде алынған деректерді салыстырғанда, балаларда жоғары жиілікте кездесетін мінез-құлықтық және психикалық бұзылыстарды есептегенде балалар мен ересектер арасындағы жағымсыз реакциялар бейінінің ұқсастығы анықталды. Аталған когортада келесі жағымсыз реакциялар ересектерге қарағанда жиі кездеседі: құсу, үрейлену, көңіл күйдің құбылуы, ауытқушылық, озбырлық, әдеттен тыс мінез-құлық, летаргия.

Қолдануға болмайтын жағдайлар

- леветирацетамға, пирролидонның басқа туындыларына немесе препараттың кез келген компонентіне аса жоғары сезімталдық
- 1 айға дейінгі балалар (тиімділігі мен қауіпсіздігі анықталмаған)

Дәрілермен өзара әрекеттесуі

Эпилепсияға қарсы препараттар

Леветирацетам белгілі эпилепсияға қарсы препараттардың (фенитоин, карбамазепин, вальпрой қышқылы, фенобарбитал, ламотриджин, топирамат, габапентин және примидон) қан сарысуындағы концентрациясына әсер етпейді.

¹ Басқа ұлттардың пациенттерімен салыстырғанда жапон ұлтының пациенттерінде көп таралуы елеулі орын алған.

Ересектердегі сияқты, балалардың популяциясында Кеппра® препаратын тәулігіне 60 мг/кг дозада тағайындағанда дәрілік препараттардың айтарлықтай өзара әрекеттесуі байқалған жоқ.

Эпилепсиясы бар балалар мен жасөспірімдерде (4-17 жас) фармакокинетикасы көрсеткіштерін бағалау көрсеткендей, Кеппра® препаратымен қосымша ем ішке қабылдаған кезде леветирацетаммен бір мезгілде қабылданатын карбамазепин және вальпроат препараттарының концентрациясына әсер еткен жоқ. Әйтсе де, эпилепсияға қарсы ферментпен индукцияланатын дәрілер қабылдаған балаларда леветирацетам клиренсі мұндай препараттар қабылдамаған балаларға қарағанда 20% жоғары болды. Дозаны түзету қажет емес.

Пробенецид

Пробенецид (бүйректік өзекшелік сөлініс блокаторы) тәулігіне төрт рет 500 мг-ден қолданылғанда леветирацетамның өзін емес, алғашқы метаболитінің бүйректік клиренсін тежейді. Әйтсе де, аталған метаболиттің концентрациясы төмен болып қалады.

Метотрексат

Леветирацетам мен метотрексатты бір мезгілде қолданған кезде метотрексаттың қандағы концентрациясының әлеуетті уытты деңгейлерге дейін жоғарылауына/ұзаруына әкелетін метотрексат клиренсінің төмендегені туралы хабарланды. Екі препаратпен бір мезгілде емделген пациенттерде қандағы метотрексат пен леветирацетам концентрацияларын мұқият бақылау керек.

Оральді контрацептивтер, дигоксин мен варфарин

Кеппра® препараты 1000 мг тәуліктік дозада ішу арқылы қабылданатын контрацептивтердің (этинилэстрадиол мен левоноргестрел) фармакокинетикасына әсер етпейді.

Кеппра® препараты 2000 мг тәуліктік дозада дигоксин мен варфариннің фармакокинетикасына әсер етпейді.

Дигоксин, ішу арқылы қабылданатын контрацептивтер мен варфарин леветирацетамның фармакокинетикасына әсер етпейді.

Іш жүргізгіш дәрілер

Осмостық іш жүргізгіш макрогол мен ішке қабылдауға арналған леветирацетамды бір мезгілде қолданғанда леветирацетамның тиімділігінің төмендеуі туралы бірлі-жарым мәлімдеме алынды. Сондықтан макроголды леветирацетамды ішке қабылдаудан бір сағат бұрын және қабылдағаннан кейін бір сағат бойына қолдануға болмайды.

Тағам және алкоголь

Тамақ ішу леветирацетамның сіңу дәрежесіне ықпал етпейді, дегенмен сіңу жылдамдығы аздап баяулайды. Кеппра® препаратының алкогольмен өзара әрекеттесуі жөнінде деректер жоқ.

Айрықша нұсқаулар

Препаратты тоқтату

Ағымдағы клиникалық тәжірибеге сәйкес, препаратты тоқтату қажет болған жағдайда оны біртіндеп (дене салмағы 50 кг-ден жоғары пациенттерде әр 2-4 аптада бір реттік дозаны 500 мг-ге азайтумен) жүргізу қажет. 6 айдан асқан емшек еметін балаларда, дене салмағы 50 кг-ден аз балалар мен жасөспірімдерде дозаны төмендету әр 2 апта сайын күніне екі рет дене салмағына 10 мг/кг-ден аспауы тиіс; 6 айға толмаған емшек

жасындағы балаларда: дозаны төмендету әр екі апта сайын тәулігіне екі рет 7 мг/кг-ден аспауы тиіс.

Бүйрек немесе бауыр жеткіліксіздігі

Бүйрек немесе бауыр жеткіліксіздігі бар пациенттерге Кеппра® препаратын тағайындағанда препарат дозасын түзету қажет болуы мүмкін. Ауыр дәрежедегі бауыр жеткіліксіздігі бар пациенттерде емді бастамас бұрын бүйрек функциясын бағалау қажет.

Бүйректің жедел зақымдануы

Бүйректің жедел зақымдануына байланысты леветирацетамды қолдану өте сирек жағдайларда болды, білінуі басталғанға дейінгі уақыт бірнеше күннен бірнеше айға дейінді құрады.

Қан жасушаларының саны

Сирек жағдайларда, әдетте емнің басында леветирацетам қолдануға байланысты қан жасушаларының саны (нейтропения, агранулоцитоз, лейкопения, тромбоцитопения және панцитопения) азайғаны сипатталған. Айқын әлсіздігі, пиротерапия реакциясы, қайталанатын инфекциялары немесе қан ұюы бұзылуы бар пациенттерде қанның толық талдауын жүргізу ұсынылады.

Депрессия/суицидтік ойлар

Леветирацетамды қоса, эпилепсияға қарсы препараттарды қолдану аясында суицид жағдайлары, суицидтік ниеттер мен әрекеттер жөнінде алынған хабарламаларға сүйене отырып, пациенттерге депрессия немесе өзіне-өзі қол жұмсау ниеттерінің қандай да бір белгілерінің білінуі жөнінде емдеуші дәрігерге хабарлауы қажет екенін ескерту керек. Эпилепсияға қарсы препараттарды қолдану аясында аталған бұзылыстардың жоғарылау қаупін бағалау көрсеткендей, қауіп дәрежесі аз ғана жоғарыласа да, суицидтік ниеттер мен әрекеттердің пайда болуын бақылау үшін пациент медициналық бақылауда болуы керек. Аталған қауіптердің пайда болу механизмі белгісіз.

Балалар

Препаратты балаларда қолдану туралы қолда бар деректер даму мен өсіп жетілуге қандайда болсын жағымсыз әсерлерді көрсетпейді. Алайда, препаратты қолданудың оқып-үйрену қабілетіне, интеллектуалдық дамуға, өсуге, эндокриндік бездер функциясына, жыныстық жетілуге және фертильділікке кейіннен болатын зардаптары белгісіз күйде қалуда.

Ішуге арналған Кеппра ерітіндісінің құрамында 100 мг/мл метилпарагидроксибензоат (E218) және пропилпарагидроксибензоат (E216) бар, ол аллергиялық реакцияны (мүмкін іркіліспен) туғызуы мүмкін.

Сондай-ақ құрамында мальтит сұйықтығы бар, сондықтан фруктозаны көтере алмайтын туа біткен сирек аурулары бар науқастар бұл дәрілік препаратты қолдануға болмайды.

Белгілі әсері бар қосымша заттар:

Әрбір мл құрамында 2,7 мг метилпарагидроксибензоат (E218), 0,3 мг пропилпарагидроксибензоат (E216) және 300 мг мальтит сұйықтығы бар.

Жүктілік және лактация кезеңі

Фертильділік

Зор қауіптері белгісіз.

Жүктілік

Кеппра® препаратын жүкті әйелдерде және контрацепция әдістерін қолданбайтын бала туатын жастағы әйелдерде жүктіліктің жоғын дәл анықтағанша қолдануға болмайды.

Жүктіліктің бірнеше перспектілі регистрлері бойынша маркетингтен кейінгі кезеңде алынған деректер жүктіліктің бірінші триместрі кезінде леветирацетаммен монотерапия алған 1000-нан астам әйелдерде құжаттармен расталған қорытындыларын ұсынады. Дамудың туа біткен күрделі ақауларының пайда болу қаупінің елеулі түрде жоғарылайтынын көрсетпейді, әйтсе де тератогендік қауіпті толығымен жоққа шығаруға болмайды. Эпилепсияға қарсы бірнеше дәрілік препараттармен ем жүргізу монотерапияға қарағанда дамудағы туа біткен ақаулардың пайда болу қаупінің жоғарылауымен астасады, сондықтан да, монотерапия мүмкіндігін қарастыру керек.

Жүктілік кезіндегі физиологиялық өзгерістер леветирацетамның қан плазмасындағы концентрациясына ықпал етуі мүмкін. Жүктілік кезінде леветирацетамның қан плазмасындағы концентрациясының төмендеуі байқалған. Бұл төмендеу үшінші триместрде айқынырақ болады (жүктілікке дейінгі кезеңдегі бастапқы концентрацияның 60%-на дейін). Леветирацетаммен емдеу кезінде жүкті әйелдерге тиісті клиникалық қадағалауды қамтамасыз ету керек. Эпилепсияға қарсы емді тоқтату аурудың өршуіне әкелуі мүмкін, бұл ананың да, шарананың да денсаулығына зиян келтіруі мүмкін.

Лактация кезеңі

Леветирацетам емшек сүтіне экскрецияланады. Емделу кезеңінде бала емізу ұсынылмайды. Кеппра® препаратын бала емізетін аналар қолданған жағдайда, препаратты қабылдау/тоқтатудың пайдасы мен қаупіне бағалау жүргізу қажет.

Дәрілік препараттың көлік құралдарын немесе қауіптілігі зор механизмдерді басқару қабілетіне ықпал ету ерекшеліктері

Леветирацетам көлік құралдарын басқару және механизмдермен жұмыс істеу қабілетіне елеусіз немесе орташа ықпал етеді.

Препаратқа жеке сезімталдықтың әртүрлі болу мүмкіндігіне байланысты, кейбір пациенттер әсіресе емдеудің басында немесе дозаны арттырғаннан кейін ұйқышылдықты немесе орталық жүйке жүйесі тарапынан басқа симптомдарды бастан кешуі мүмкін. Сондықтан мұндай пациенттерге дағдыны талап ететін міндеттерді орындағанда, мысалы, көлік құралдарын басқарғанда немесе механизмдермен жұмыс істегенде сақ болу ұсынылады. Пациенттерге осындай әрекет түрлерін жүзеге асыру қабілеті бұзылмағаны анықталғанға дейін көлік құралдарын басқару немесе механизмдермен жұмыс істеу ұсынылмайды.

Артық дозалануы

Симптомдары: ұйқышылдық, озбырлық, сананың көмескіленуі, тыныстың тарылуы, кома.

Емі: Леветирацетам үшін арнайы антидоты жоқ. Қажет болса, клиникада гемодиализ қолданып симптоматикалық емдеуді қамтамасыз етеді (диализ тиімділігі леветирацетам үшін – 60%, оның негізгі метаболиті үшін – 74%).

Пациенттерді одан әрі қадағалауды клиникалық көрсеткіштеріне немесе ұлттық токсикологиялық орталықтың ұсынымдарына сәйкес жүзеге асыру керек.

Шығарылу түрі және қаптамасы

300 мл ерітіндіден құтыны балалардың ашып алуына кедергі келтіретін құрылғысы бар ақ түсті бұралатын пластмасса қақпағымен тығыздап жабылған күңгірт шыны (III тип) құтыға құйылған.

1 құтыдан полипропилен/полиэтилен өлшеуіш шприцімен және полиэтиленнен жасалған адаптерімен жиынтықта медициналық қолдану жөніндегі мемлекеттік және орыс тілдеріндегі нұсқаулықпен бірге картон қорапшаға салынған.

Сақтау шарттары

30 °С-ден аспайтын температурада сақтау керек.

Құтыны ашқаннан кейін 25 °С-ден аспайтын температурада сақтау керек.

Балалардың қолы жетпейтін жерде сақтау керек!

Сақтау мерзімі

3 жыл түпнұсқалық қаптамасында, 7 ай – құтыны алғаш ашқаннан кейін.

Жарамдылық мерзімі өткеннен кейін қолдануға болмайды.

Дәріханалардан босатылу шарттары

Рецепт арқылы

Өндіруші

НекстФарма САС, Франция

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

Тіркеу куәлігінің ұстаушысы

ГлаксоСмитКляйн Экспорт Лтд., Ұлыбритания

Қазақстан Республикасы аумағында тұтынушылардан өнім сапасына қатысты шағымдарды (ұсыныстарды) қабылдайтын және дәрілік заттың тіркеуден кейінгі қауіпсіздігін қадағалауға жауапты ұйымның атауы, мекенжайы және байланыс деректері (телефон, факс, электронды пошта):

«ГСК Қазақстан» ЖШС

050059, Алматы қ., Нұрсұлтан Назарбаев даңғ., 273

Тел.: +7 727 259 09 96

факс: + 7 727 258 28 92

Электронды пошта: kaz.med@gsk.com