

Қазақстан Республикасы
Денсаулық сақтау министрлігі
«Тауарлар мен көрсетілетін
қызметтердің сапасы мен
қауіпсіздігін бақылау
комитеті» РММ төрағасының
2019 жылғы «12» қараша
№ N024711, N024710, N024709
бұйрығымен
БЕКІТІЛГЕН

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

Саудалық атауы
Кеппра®

Халықаралық патенттелмеген атауы
Леветирацетам

Дәрілік түрі
Үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар, 250 мг, 500 мг, 1000 мг

Құрамы
250 мг бір таблетканың құрамында
белсенді зат – 250 мг леветирацетам,
қосымша заттар: натрий кроскармеллозасы, макрогол 6000, сусыз коллоидты кремнийдің қостотығы, магний стеараты,
Опадрай 85F20694 көгілдір қабығының құрамы: FD&C көк №2 бояғышы/индигокармин алюминий лагы (E132), макрогол/полиэтиленгликоль 3350, поливинил спирті, ішінара гидролизделген, тальк, титанның қостотығы (E171).

Бір 500 мг таблетканың құрамында
белсенді зат - 500 мг леветирацетам,
қосымша заттар: натрий кроскармеллозасы, макрогол 6000, сусыз коллоидты кремнийдің қостотығы, магний стеараты,
Опадрай 85F32004 сары қабығының құрамы: темірдің сары тотығы (E172), макрогол/полиэтиленгликоль 3350, поливинил спирті, ішінара гидролизделген, тальк, титанның қостотығы (E171).

Бір 1000 мг таблетканың құрамында
белсенді зат - 1000 мг леветирацетам,

қосымша заттар: натрий кроскармеллозасы, макрогол 6000, сусыз коллоидты кремнийдің қостотығы, магний стеараты,
Опадрай 85 F 18422 ақ қабығының құрамы: макрогол/полиэтиленгликоль 3350, поливинил спирті, ішінара гидролизделген, тальк, титанның қостотығы (E171).

Сипаттамасы

Таблеткалар 250 мг

Ұзынша пішінді, сындыру үшін сызығы бар, таблетканың бір жағында «исб» және «250» саны ойып жазылған көгілдір түсті үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар.

Таблеткалар 500 мг

Ұзынша пішінді, сындыру үшін сызығы бар, таблетканың бір жағында «исб» және «500» саны ойып жазылған сары түсті үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар.

Таблеткалар 1000 мг

Ұзынша пішінді, сындыру үшін сызығы бар, таблетканың бір жағында «исб» және «1000» ойып жазылған ақ түсті үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар.

Фармакотерапиялық тобы

Жүйке жүйесі. Эпилепсияға қарсы препараттар. Эпилепсияға қарсы басқа препараттар. Леветирацетам.
АТХ коды N03AX14

Фармакологиялық қасиеттері

Фармакокинетикасы

Леветирацетам жоғары ерігіштік және сіңетін қабілеті бар қосылыс болып табылады. Фармакокинетикалық бейіні дозаға байланысты жекелей төмен және тұлғааралық вариабельділігі бар сипатқа ие. Бірнеше рет қолданғаннан кейін клиренстің өзгеруі болмайды.

Сіңуі

Ішке қабылдағаннан кейін леветирацетам жылдам сіңеді. Ішке қабылдау кезінде абсолютті биожетімділігі шамамен 100% құрайды.

Қан плазмасындағы концентрация шегіне (C_{max}) дозаны қабылдағаннан кейін 1.3 сағаттан кейін жетеді. Тұрақты жағдайға тәулігіне екі рет қабылдау сызбасы кезінде препаратты қабылдаудан соң екі тәуліктен кейін қол жеткізіледі.

Концентрация шегі (C_{max}) әдетте 1000 мг дозаны бір рет қабылдағаннан кейін 31 мкг/мл және тәулігіне екі рет 1000 мг дозаны қайталап қабылдағаннан кейін 43 мкг/мл құрайды.

Сіңу дәрежесі дозаға және тамақтануға байланысты емес.

Таралуы

Адам организмі тіндерінде препараттың таралуы туралы 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 судың жалпы көлеміне сәйкес.

Метаболизмі

Леветирацетам адам организмінде белсенді метаболизмге ұшырамайды. Метаболизмінің негізгі жолы (дозаның 24 %-ы) ацетамидті топтың ферментативті гидролизі болып табылады. Бастапқы метаболиттің пайда болуы, *ucb L057*, бауыр P450 цитохромы изоформаларының қатысуынсыз жүреді. Ацетамидті топтың гидролизі қан жасушаларын қоса, организм тіндерінің үлкен саны үшін ең аз болды. *Ucb L057* метаболиті фармакологиялық белсенді емес болып табылады.

Сондай-ақ қосымша екі метаболит анықталды. Олардың біреуі пирролидон сақинасын гидроксилдеу жолымен (дозаның 1.6%-ы), екіншісі-пирролидон сақинасын ашу жолымен (дозаның 0.9%-ы) түзіледі. Басқа сәйкестендірілмеген компоненттер дозаның 0.6% құрайды. Леветирацетам және оның бастапқы метаболитінде *in vivo* жағдайында энантиомерлі өзара түрлену белгілері анықталмаған.

Леветирацетам және оның *in vitro* бастапқы метаболиті P450 цитохромы (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 және 1A2) негізгі изоформаларының, глюкуронилтрансфераза (UGT1A1 және UGT1A6) және адам бауырының гидроксилаза эпоксиді белсенділігінің тежелуін көрсетпеген. Сонымен қатар, леветирацетам вальпрой қышқылын глюкурондауға *in vitro* әсер етпейді.

Адам гепатоциттерінің өсіріндісінде леветирацетам CYP1A2, SULT1E1 немесе UGT1A1 әсер етпейді немесе елеусіз ғана әсері бар.

Леветирацетам CYP2D6 және CYP3A4 изоферменттерінің орташа индукциясын тудырды. *In vitro* зерттеулерінің деректері және ішілетін контрацептивтермен, дигоксинмен және варфаринмен *in vivo* дәрілік өзара әрекеттесудің деректері ферменттердің маңызды индукциясы болжамдалмайтынын көрсетеді. Осылайша, Кеппра препаратының басқа заттармен өзара немесе керісінше әрекеттесу ықтималдығы аз.

Шығарылуы

Ересектердегі жартылай шығарылу кезеңі 7 ± 1 сағат және дозаға, қабылдау тәсіліне және қайта қабылдауға байланысты емес. Орташа жалпы клиренсі 0.96 мл / мин / кг құрайды.

Негізгі несеп шығару жолы, оның үлесіне қабылданған дозаның орташа 95% келеді (шамамен 93% доза алғашқы 48 сағатта шығарылады). Нәжіспен шығарылуы қабылданған дозаның 0.3% ғана құрайды.

Леветирацетам және оның бастапқы метаболитінің несеппен бірге жиынтық шығарылуы, тиісінше алғашқы 48 сағат ішінде қабылданған дозаның 66% және 24% құрайды.

Леветирацетам мен *ucb L057* бүйректік клиренсі тиісінше 0.6 және 4.2 мл/мин/кг құрайды, тиісінше бұл леветирацетамның кейіннен өзекшелік кері сіңірілу арқылы шумақтық сүзілу жолымен шығарылғанын көрсетеді, ал бастапқы метаболит сондай-ақ шумақтық сүзілуге қосымша белсенді өзекшелік секреция жолымен шығарылады. Леветирацетамның шығарылуы креатинин клиренсімен өзара байланысты.

Жынысы, нәсілі

Жынысы мен нәсілі леветирацетамның фармакокинетикасына әсер етпейді.

Егде пациенттер

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

Бүйрек функциясының бұзылуы

Бүйрек функциясы бұзылған пациенттерде леветирацетам мен оның негізгі метаболитінің клиренсі креатинин клиренсімен өзара байланысады, сондықтан бүйрек жеткіліксіздігі бар пациенттерге дозаны креатинин клиренсімен сәйкес іріктеу 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 леветирацитам 51 % дейін шығарылады.

Бауыр функциясының бұзылуы

Бауыр функциясының жеңілден орташа дәрежеге дейін бұзылуы бар пациенттерге леветирацетам клиренсінің өзгертілуі талап етілмейді. Бауыр функциясының ауыр бұзылуы бар пациенттердің көпшілігінде леветирацетам клиренсі қатар жүретін бүйрек жеткіліксіздігінің салдарынан 50%-дан астам төмендеді.

Балалар

Балаларда (6-дан 12 жасқа дейін) бір реттік 20 мг/кг дозаны ішу арқылы қабылдағаннан кейін $T_{1/2}$ 5-6 сағатты құраған. Балалардағы жүйелі клиренс, ересектердегіден гөрі, шамамен 30 % жоғары, әрі дене салмағына тікелей байланысты. Эпилепсиясы бар (4-тен 12 жасқа дейінгі) балаларда ішке қайталап қабылдаудан кейін (20-дан 60 мг/кг/тәулік) 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 байланысты және дозаға пропорционалды жоғарылауы байқалған. Жартылай шығарылу кезеңі шамамен 5 сағатты құрайды. Айқын клиренсі 1,1 мл/мин/кг құрайды.

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 қолданымдағы эпилепсияға қарсы дәрілердің әсер ету механизмдерінен нақты ерекшеленеді.

In vitro және *in vivo* зерттеулерінің деректері леветирацетам негізгі жасушалық сипаттамаларға және қалыпты нейротрансмиссияға ықпал етпейді деп жорамалдауға мүмкіндік береді.

In vitro зерттеулерінде леветирацетамның нейрондардағы Ca^{2+} иондарының концентрациясына ықпал ететіні, N-түріндегі өзектер арқылы Ca^{2+} ағымын ішінара кедергілейтіні және кальцийдің нейроншілік деподан босап шығуын бәсеңдететіні көрсетілген. Бұдан басқа, леветирацетам цинк және β -карболиндер әсерімен бәсеңдейтін ГАМК- және глицин-тәуелді өзектер арқылы өтетін ағымды ішінара қалыпқа келтіреді.

Сонымен қатар, *in vitro* зерттеулерінде леветирацетамның кеміргіштерде бас миы тінінің белгілі бір бөліктерімен байланысатыны көрсетілген.

Байланысудың мұндай бөлігі 2А синапстық везикула ақуызы болып табылады, ол шамамен көпіршіктердің бірігуіне және нейромедиаторлардың экзоцитозына қатысады. Леветирацетам және оған ұқсас аналогтар 2А синапстық везикула ақуызымен байланыстыруға деңгейлес дәрежеде ұқсастығын көрсетеді, ол эпилепсияның аудиогенді моделінде тышқандарды талмаларынан қорғау белсенділігімен өзара байланысты. Бұл леветирацетам мен 2 А синапстық везикула ақуызының арасындағы белгіленген өзара әрекеттесуі дәрілік препараттың эпилепсияға қарсы әсер ету механизміне өз үлесін қосады деп болжауға мүмкіндік береді.

Леветирацетам құрысудың пайда болуына ықпал етпейтін парциалды және алғашқы жайылған құрысу ұстамалары бар жануарлар модельдері кең ауқымында құрысу ұстамаларынан қорғаныс тудырады. Бастапқы метаболит белсенді болып табылмайды.

Препараттың әрі фокальді, әрі жайылған эпилепсия ұстамаларына қатысты белсенділігі (эпилепсия түріндегі көріністер/фотопароксизмалық реакция) дәлелденген.

Қолданылуы

Қатаң түрде дәрігердің тағайындауы бойынша қолдану керек

Монотерапия ретінде:

-эпилепсия алғаш диагностикаланған ересектер мен 16 жастағы және одан үлкен жасөспірімдердегі салдарлы жайылу бар және онсыз парциальді ұстамаларды емдегенде

Қосымша ем ретінде:

- эпилепсиясы бар ересектер, жасөспірімдер мен 1 жастан асқан балалардағы салдарлы жайылуы бар және онсыз парциальді ұстамаларды емдегенде;

- ересектер мен ювенильді миоклонустық эпилепсиясы бар 12 жастан асқан жасөспірімдердегі миоклонустық құрысуларды емдегенде;

- идиопатиялық жайылған эпилепсиясы бар ересектер мен 12 жастан асқан жасөспірімдердегі алғашқы жайылған тонустық-миоклонустық ұстамаларды емдегенде.

Жұту әктісінің қиындаған пациенттерде препаратты инъекция түрінде қолдануға болады (ересектер мен 4 жастан асқан балалар).

Қолдану тәсілі және дозалары

Дозалау режимі

Ересектер мен 16 жастан асқан жасөспірімдердегі монотерапия

Ұсынылатын бастапқы доза тәулігіне екі рет 250 мг құрайды, екі аптадан кейін доза тәулігіне екі рет 500 мг бастапқы терапиялық дозаға дейін ұлғайтылуы тиіс. Клиникалық әсерге байланысты одан әрі доза әр екі апта сайын тәулігіне екі рет 250 мг-ға ұлғайтылуы мүмкін. Ең жоғары доза тәулігіне екі рет 1500 мг құрайды.

Ересектерде (≥ 18 жас) және дене салмағы 50 кг немесе одан жоғары жасөспірімдердегі (12-ден 17 жасқа дейін) қосымша ем

Бастапқы емдік доза тәулігіне екі рет 500 мг құрайды. Бұл дозаны емнің бірінші күні қабылдауға болады.

Клиникалық жауабына және препараттың жағымдылығына байланысты дозаны тәулігіне екі рет 1,500 мг дейін арттыруға болады. Дозаны әрбір екі-төрт апта сайын тәулігіне екі рет 500 мг-ға ұлғайту немесе азайту жағына өзгертуге жол беріледі.

Емді тоқтату

Леветирацетам қабылдауды тоқтату қажет болған жағдайда, оны тоқтатуды біртіндеп жүргізу ұсынылады (мысалы, ересектер мен дене салмағы 50 кг асатын жасөспірімдерде: әрбір екі-төрт апта сайын дозаны тәулігіне екі рет 500 мг-ға төмендету);

Ерекше топтар

Егде жастағы (65 жас және одан асқан) адамдар

Бүйрек функциясы бұзылған егде жастағы пациенттерде дозаны түзету ұсынылады.

Бүйрек жеткіліксіздігі

Тәуліктік доза бүйрек функциясына байланысты әркімге жеке таңдалуы тиіс. Төменде келтірілген кестені пайдалана отырып, келтірілген нұсқауларға сәйкес ересек пациенттердің дозасын түзетеді. Осы дозалау кестесін пайдалану үшін пациенттің креатинин клиренсін (КК) мл/мин бағалау қажет. Ересектер мен дене салмағы 50 кг және одан жоғары жасөспірімдер үшін КК мл/мин қан сарысуындағы креатинин концентрациясының негізінде (мг/дл) келесі формула бойынша есептеуге болады:

$$\text{КК (мл/мин)} = \frac{[140 - \text{жасы (жылдар)}] \times \text{дене салмағы (кг)}}{72 \times \text{сарысудағы креатинин (мг/дл)}} \times (0.85 \text{ әйелдерге})$$

Содан кейін келесі формула бойынша дене беткейінің ауданын (ДБА) ескере отырып КК түзетеді:

$$\text{КК (мл/мин)} \\ \text{КК (мл/мин/1.73 м}^2\text{)} = \frac{\text{КК (мл/мин)}}{\text{пациенттің ДБА (м}^2\text{)}} \times 1.73$$

Бүйрек функциясының бұзылуы бар ересектер мен дене салмағы 50 кг асатын жасөспірімдерде дозаны түзету:

Тобы	Креатинин клиренсі (мл/мин/1.73 м ²)	Дозасы және қабылдау жиілігі
Норма	> 80	500-ден 1,500 мг дейін тәулігіне екі рет
Жеңіл дәрежедегі бұзылу	50 - 79	500-ден 1,000 мг дейін тәулігіне екі

		рет
Орташа дәрежедегі бұзылу	30 - 49	250-ден 750 мг дейін тәулігіне екі рет
Ауыр дәрежедегі бұзылу	< 30	250-ден 500 мг дейін тәулігіне екі рет
Гемодиализде жүрген бүйрек ауруының терминалды сатысы бар пациенттер ⁽¹⁾ .	–	500-ден 1,000 мг дейін тәулігіне бір рет ⁽²⁾

⁽¹⁾ Емдеудің бірінші күні леветирацетамды 750 мг қанықтыратын дозада қабылдау ұсынылады.

⁽²⁾ Диализден кейін 250-ден 500 мг дейін қосымша доза қабылдау ұсынылады.

Бүйрек функциясы бұзылған балаларда леветирацетам дозасын бүйрек функциясы негізінде түзету қажет, өйткені леветирацетам клиренсі бүйрек функциясымен байланысты. Бұл ұсыным бүйрек функциясы бұзылған ересек пациенттерде зерттеуге негізделген.

Бауыр функциясының бұзылуы

Бауыр функциясының жеңілден орташа дәрежедегі бұзылуы бар пациенттерге дозаны түзету қажет етілмейді. Бауыр функциясының ауыр бұзылуы бар пациенттерде креатинин клиренсі бүйрек функциясының бұзылу дәрежесін толық көрсете алмайды. Сондықтан креатинин клиренсі < 60 мл/мин / 1.73 м² кезінде тәуліктік демеуші дозаны 50%-ға төмендету ұсынылады.

Балалар

Дәрігер препаратты ең қолайлы дәрілік түрінде, жасына, дене салмағына және қажетті дозаға, әсер етуші заттың шығарылу түрі мен концентрациясына қарай тағайындауы тиіс.

Таблетка түріндегі препарат нәрестелер мен 6 жасқа дейінгі балаларда қолдануға арналмаған. Пациенттердің осы тобында қолдану үшін қолайлы дәрілік түрі – Кеппра, ішке қабылдауға арналған ерітіндісі болып табылады. Бұдан басқа, таблеткалардың қолда бар дозалары дене салмағы 25 кг кем балаларда, таблетканы жұтуға қабілетсіз пациенттерде немесе 250 мг төмен дозада қолдануға жарамайды. Жоғарыда аталған барлық жағдайларда Кеппра, ішке қабылдауға арналған ерітіндісін қабылдау керек.

Қолдану тәсілі

Үлбірлі қабықпен қапталған таблеткаларды тамақтануға байланыссыз жеткілікті мөлшерде сұйықтық ішіп, ішке қабылдау керек. Препаратты ішке қабылдағаннан кейін пациент леветирацетамның ащы дәмін сезінуі мүмкін. Препараттың тәуліктік дозасын екі бірдей дозамен қабылдайды.

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

келесідегідей 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 ($\geq 1/10$)

- назофарингит
- ұйқышылдық
- бас ауыруы

Жиі ($\geq 1/100$ және $< 1/10$)

- анорексия (жиі топираматпен қатар тағайындағанда)
- депрессия, озбырлық, мазасыздану, ұйқысыздық, жүйке тозуы, ашуланшақтық, эмоциялық ауытқушылық/көңіл-күй құбылуы,
- құрысулар, тепе теңдіктің бұзылуы, бас айналуы, мәңгіру, тремор
- вертиго
- жөтел
- іштің ауыруы, диарея, диспепсия, жүрек айнуы, құсу
- бөртпе
- астения/шаршағыштық

Жиі емес ($\geq 1/1\ 000$ және $< 1/100$)

- лейкопения/тромбоцитопения
- дене салмағының төмендеуі/жоғарылауы
- суицидке әрекет жасау, суицидтік ойлар, психикалық бұзылыстар, мінез-құлықтың ауытқуы, елестеулер, ызалану, сананың шатасуы, үрейлі шабуыл, эмоциялық ауытқушылық/көңіл-күй құбылуы, қозу
- амнезия, жадының нашарлауы, атаксия/ қимыл-үйлесімінің бұзылуы, парестезиялар, зейін қоюдың төмендеуі
- диплопия, айқын көрмеу
- бауырдың функционалдық тестілері нормаларынан ауытқуы
- алопеция (препаратты қабылдауды тоқтатқанда регрессия), экзема, қышыну
- бұлшықет әлсіздігі, миалгия
- жарақаттар

Сирек ($\geq 1/10\ 000$ және $< 1/1\ 000$)

- инфекциялар
- панцитопения (кейбір жағдайларда сүйек кемігінің миелосупрессиясымен қатар жүрді), нейтропения, агранулоцитоз
- эозинофилия және жүйелі реакциялар түріндегі дәрілік реакциялар (Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms – DRESS - синдром), аса жоғары сезімталдық (ангионевроздық ісіну мен анафилаксияны қоса)
- гипонатриемия
- аяқталған суицид, ойлаудың бұзылуы, тұлғалық бұзылыс,
- хореоатетоз, дискинезия, гиперкинезия, жүріс-тұрыстың бұзылуы
- панкреатит
- бауыр жеткіліксіздігі, гепатит
- бүйректің жедел зақымдануы
- уытты эпидермальді некролиз, Стивенс-Джонсон синдромы, мультиформалы эритема

- рабдомиолиз және қандағы креатинфосфокиназа белсенділігінің артуы*

* Жапон емес пациенттермен салыстырғанда жапон ұлтының пациенттерінде таралуы айтарлықтай жоғары.

Балалар

Эпилепсиясы бар 12 айдан кіші нәрестелерде леветирацетам қолдану қауіпсіздігіне қатысты жаңа проблемалар анықталмаған.

Леветирацетам жағымсыз реакцияларының бейіні жалпы әртүрлі жас топтарында және эпилепсияны емдеу үшін тіркелген көрсеткіштер арасында ұқсас болады. Балалар жасындағы пациенттерде қауіпсіздікті зерттеу нәтижелері ересектерге қарағанда балаларда жиі кездесетін мінез-құлықтық және психикалық жағымсыз реакцияларды қоспағанда, ересек пациенттердегі леветирацетам қауіпсіздігі бейінімен салыстырмалы. 4 жастан 16 жасқа дейінгі балалар мен жасөспірімдерде құсу (өте жиі, 11.2%), қозу (жиі, 3.4%), көңіл-күйдің өзгергіштігі (жиі, 2.1%), аффектілік құбылмалылық (жиі, 1.7%), озбырлық (жиі, 8.2%), қалыптан тыс мінез-құлық (жиі, 5.6%) және мелшию (жиі, 3.9%) сияқты құбылыстар басқа жас санаттарына қарағанда немесе жалпы қауіпсіздік бейінінде жоғары жиілікте байқалған. 1 айдан 4 жасқа дейінгі нәрестелер мен балаларда тітіркенгіштік (өте жиі, 11.7 %) және қимыл-қозғалыстың бұзылуы (жиі, 3.3 %) сияқты құбылыстар басқа жас санаттарына немесе жалпы қауіпсіздік бейініне қарағанда жоғары жиілікте байқалды.

Леветирацетаммен емдеу кезінде пациенттерде мінез-құлық және эмоциялық әсерге байланысты нәтижелер бекітілген әдістемелерді (CBCL-Ахенбах баланың мінез-құлқын бақылау парағы) пайдалана отырып, стандартталған және жүйелі түрде өлшенген озбырлық мінез-құлықтың нашарлауын көрсетті. Алайда, леветирацетам ұзақ уақыт қабылдаған пациенттерде, әдетте олардың мінез-құлықтық және эмоциялық функциясының нашарлауы байқалмаған; атап айтқанда, бастапқы деңгеймен салыстырғанда озбырлық мінез-құлықтың күшеюі байқалмаған.

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 кемігі қызметінің бәсеңдегені анықталды.

Егер сізде осы нұсқаулықта көрсетілмеген қандай да бір жағымсыз әсерлер байқалса немесе аталған жағымсыз әсерлердің қандай да бір түрі айрықша айқын болса, дәрігерге жүгініңіз.

Қолдануға болмайтын жағдайлар

- леветирацетамға, пирролидонның басқа туындыларына немесе препараттың кез келген қосымша компонентіне аса жоғары сезімталдық

- 6 жасқа дейінгі балалар (препаратты ішуге арналған ерітінді түрінде қолдану ұсынылады)

- 18 жасқа дейінгі балалық және жасөспірімдік кезең (250 мг дозалы таблеткалар үшін; қабықтың құрамында бояғыш болуына байланысты)

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. Эпилепсияға қарсы бұл дәрілік препараттар леветирацетамның фармакокинетикасына әсер етпейді.

Ересектердегідей балалардың популяциясында Кеппра® препаратын тәулігіне 60 мг/кг дозада тағайындағанда дәрілік препараттың 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 сәлініс 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, эндокриндік көрсеткіштер (лютеиндеуші гормон және прогестерон) өзгермейді.

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

Дигоксин, ішу арқылы қабылданатын контрацептивтер және варфаринмен бірге қолдану леветирацетамның фармакокинетикасына әсер етпейді.

Антацидтер

Антацидтердің леветирацетамның сіңуіне әсер етуі жөнінде деректер жоқ.

Іш жүргізетіндер

Осмостық іш жүргізгіш макроголмен бір мезгілде қабылдағанда леветирацетамның тиімділігі төмендейді, осыған байланысты макроголды

Кеппра® препаратын қабылдағанға дейін 1 сағат бұрын немесе қабылдағаннан кейін 1 сағаттан соң қабылдау керек.

Тағам және алкоголь

Ас ішу леветирацетамның сіңу дәрежесіне ықпал етпейді, дегенмен сіңу жылдамдығы біршама 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 жоғары пациенттерде әр 2-4 аптада бір реттік дозаны тәулігіне екі рет 500 мг азайтумен) жүргізу қажет. 6 айлықтан асқан нәрестелерде, дене салмағы 50 кг төмен балалар мен жасөспірімдерде дозаны төмендету әрбір 2 аптада күніне екі рет дене салмағына 10 мг/кг аспауы керек, сәбилерде (6 айдан кіші): дозаны төмендету әр екі апта сайын тәулігіне екі рет 7 мг/кг-ден аспауы тиіс.

Бүйрек немесе бауыр жеткіліксіздігі

Бүйрек жеткіліксіздігі бар пациенттерге Кеппра® препаратын тағайындау препарат дозасын түзетуді қажет етуі мүмкін. Ауыр дәрежедегі бауыр жеткіліксіздігі бар пациенттерде емді бастамас бұрын бүйрек функциясын бағалау қажет.

Бүйректің жедел зақымдануы

Леветирацетамды қолдану өте сирек жағдайларда Бүйректің жедел зақымдануына байланысты болды, оның 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, қызбасы, қайталанатын инфекциялары немесе қан ұюы бұзылған пациенттерде қанның толық талдауын жүргізу ұсынылады.

Депрессия/суицидтік ойлар

Эпилепсияға қарсы препараттармен (леветирацетамды қоса) емдеуде пациенттерде суицид жағдайлары, суицидтік әрекеттері, суицидальді ойлар және суицидальді мінез-құлық туралы хабарланған. Эпилепсияға қарсы препараттарды қолдана отырып, рандомизацияланған плацебо-бақыланатын зерттеулер суицидтік ойлар мен мінез-құлық пайда болу қаупінің аздап артуын көрсеткен. Аталған қауіптердің пайда болу механизмі белгісіз.

Осылайша, пациенттер депрессия және/немесе суицидтік ойлар мен мінез-құлық белгілерінің пайда болуына бақылауда болуы тиіс, тиісті емдеу мүмкіндігін қарастыру қажет. Пациенттер (және пациенттерді күтіп бағатын адамдар) депрессия және/немесе суицидтік ойлар немесе мінез-құлық белгілері пайда болған жағдайда медициналық көмекке жүгінуі тиіс.

Балалар

Кеппра® препаратының таблетка түрін 6 жасқа дейінгі балаларға қолдануға арналмаған.

Препаратты балаларда қолдану туралы қолда бар деректер даму мен өсіп жетілуге қандай да 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.

Жүктілік және лактация кезеңі

Бала туу мүмкіндігі бар әйелдер

Бала туатын жастағы әйелдер дәрілік препаратты қолданар алдында маманмен кеңесуі тиіс. Әйел жүкті болуды жоспарласа, леветирацетаммен емдеу сызбасы қайта қаралуы тиіс. Басқа эпилепсияға қарсы препараттарды қолданғандағы сияқты, леветирацетаммен емдеуді кенеттен тоқтатудан аулақ болу керек, ол әйел мен шаранаға елеулі салдары болуы мүмкін "қарқынды" құрысу ұстамаларына әкелуі мүмкін. Мүмкіндігінше монотерапияға артықшылық беру керек, себебі монотерапияға қарағанда бірнеше эпилепсияға қарсы препараттармен (ЭҮП) емдеу эпилепсияға қарсы қатар жүретін препараттармен байланысты туа біткен ақаулар дамуының жоғары қаупімен байланысты болуы мүмкін.

Фертильділік

Клиникалық деректер жоқ, адам үшін потенциалды қаупі белгісіз.

Жүктілік

Леветирацетаммен монотерапия жүргізілген жүкті әйелдер туралы тіркеуден кейінгі деректердің көп саны (1800 астам жағдай, оның 1500 астам жағдайы 1-ші триместрдің ішінде болған) дамудың күрделі туа біткен ақаулары туындау қаупінің артуын көрсетпейді. Ана құрсағында Кеппра препаратымен монотерапия жүргізілген балаларда неврологиялық дамуы туралы шектеулі деректер ғана бар. Алайда, ағымдағы бақылау (100-ден астам балалардың қатысуымен) жүйке жүйесі бұзылуының пайда болу қатерінің жоғарылауын немесе дамуының кідіруін көрсетпейді.

Егер мұқият бағалаудан кейін мұндай емдеудің клиникалық қажеттілігі расталса, Леветирацетамды жүктілік кезінде қолдануға болады. Мұндай жағдайда ең аз тиімді дозаны қолдану ұсынылады.

Егер мұқият бағалаудан кейін мұндай емдеудің клиникалық қажеттілігі расталса, Леветирацетам жүктілік кезінде қолдануға болады. Бұл жағдайда ең аз тиімді дозаны қолдану ұсынылады.

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.

Лактация кезеңі

Леветирацетам емшек сүтімен шығарылады. Емделу кезеңінде бала емізу ұсынылмайды. Алайда, егер Кеппра® препаратын бала емізетін аналардың қолдануы қажет болған жағдайда препаратты қабылдау/ тоқтатудың пайдасы мен қаупін бағалауды жүргізу ұсынылады.

Қосымша заттар жөніндегі ақпарат

250 мг доза қабығы құрамында қолдануға тыйым салынған бояғыш болуына байланысты 18 жасқа дейінгі балалар мен жасөспірімдерге қолданылмайды.

Дәрілік заттың көлік құралдарын немесе қауіптілігі зор механизмдерді басқару қабілетіне әсер ету ерекшеліктері

Кеппра® 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, қозу, озбырлық, сананың көмескіленуі, тыныстың тарылуы, кома.

Емі: жедел кезеңінде – жасанды құстыру және асқазанды шаю. Леветирацетам үшін арнайы антидоты жоқ. Артық дозаланудың симптоматикалық емі жүргізіледі, гемодиализ (диализ тиімділігі леветирацетам үшін – 60 %, оның негізгі метаболиті үшін – 74 %) қамтылуы мүмкін.

Шығарылу түрі және қаптамасы

Үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар, 250 мг, 500 мг, 1000 мг.

10 таблеткадан поливинилхлоридті үлбірден және алюминий фольгадан жасалған пішінді ұяшықты қаптамаға салынған. 3 немесе 6 пішінді ұяшықты қаптамадан медициналық қолдану жөніндегі қазақ және орыс тілдеріндегі нұсқаулықпен бірге картон қорапшаға салынған.

Сақтау шарттары

Құрғақ жерде, 30 °С-ден аспайтын температурада сақтау керек.

Балалардың қолы жетпейтін жерде сақтау керек!

Сақтау мерзімі

3 жыл

Жарамдылық мерзімі өткеннен кейін қолдануға болмайды.

Дәріханалардан босатылу шарттары

Рецепт арқылы

Өндіруші

ЮСБ Фарма С.А., Бельгия

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

Тіркеу куәлігінің ұстаушысы

ГлаксоСмитКляйн Экспорт Лтд., Ұлыбритания

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

Сауда белгілері GSK компаниялар тобына тиесілі.

Қазақстан Республикасы аумағында тұтынушылардан дәрілік заттың 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-үй

Телефон нөмірі: +7 727 258 28 92, +7 727 259 09 96

Факс нөмірі: + 7 727 258 28 90

Электронды пошта: kaz.med@gsk.com