

## **УТВЕРЖДЕНА**

Приказом Председателя  
РГУ «Комитет контроля качества и  
безопасности товаров и услуг»  
Министерства здравоохранения  
Республики Казахстан  
от «12» ноября 2019 г.  
№ N024711, N024710, N024709

### **Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства Кеппра®**

#### **Торговое название**

Кеппра®

#### **Международное непатентованное название**

Леветирацетам

#### **Лекарственная форма**

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

#### **Состав**

Одна таблетка 250 мг содержит

*активное вещество* – леветирацетам 250 мг,

*вспомогательные вещества*: 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,

*вспомогательные вещества*: 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,

*вспомогательные вещества:* 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**

### *Таблетки 250 мг*

Таблетки продолговатой формы, покрытые пленочной оболочкой голубого цвета, с риской для разлома, выдавленной надписью «ucb» и цифрой «250» на одной стороне таблетки

### *Таблетки 500 мг*

Таблетки продолговатой формы, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета, с риской для разлома, выдавленной надписью «ucb» и цифрой «500» на одной стороне таблетки

### *Таблетки 1000 мг*

Таблетки продолговатой формы, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, с риской для разлома, выдавленной надписью «ucb» и цифрой «1000» на одной стороне таблетки

## **Фармакотерапевтическая группа**

Нервная система. Противосудорожные препараты.  
Противосудорожные препараты другие. Леветирацетам.  
Код АТХ N03AX14

## **Фармакологические свойства**

### **Фармакокинетика**

Леветирацетам является соединением с высокой растворимостью и проникающей способностью. Фармакокинетический профиль носит линейный характер с низкой индивидуальной и межличностной вариабельностью. После многократного применения изменения клиренса отсутствуют.

### *Всасывание*

После приема внутрь леветирацетам быстро всасывается. Абсолютная биодоступность при приеме внутрь составляет примерно 100%.

Пик концентрации в плазме крови ( $C_{max}$ ) достигается через 1.3 ч после приема дозы. Устойчивое состояние достигается спустя двое суток приема препарата при схеме приема два раза в сутки.

Пик концентрации ( $C_{max}$ ) обычно составляют 31 мкг/мл после однократного приема дозы 1000 мг и 43 мкг/мл после повторного приема дозы 1000 мг два раза в сутки.

Степень всасывания не зависит от дозы и от приема пищи.

### *Распределение*

Отсутствуют данные о распределении препарата в тканях организма человека.

Степень связывания леветирацетама и его основного метаболита с белками плазмы крови менее 10%. Объем распределения ( $V_d$ ) составляет приблизительно 0,5-0,7 л/кг, что аналогично общему объему воды в организме.

### *Метаболизм*

Леветирацетам не подвергается активному метаболизму в человеческом организме. Основным путем метаболизма (24% дозы) является ферментативный гидролиз ацетамидной группы. Образование первичного метаболита, *ucb L057*, происходит без участия изоформ цитохрома P450 печени. Гидролиз ацетамидной группы был минимальным для большего числа тканей организма, включая клетки крови. Метаболит *ucb L057* является фармакологически неактивным.

Определены также два второстепенных метаболита. Один из них образуется путем гидроксилирования пирролидинового кольца (1.6% от дозы), другой – путем открытия пирролидинового кольца (0.9% от дозы). Другие неидентифицированные компоненты составляют 0.6% от дозы.

Не было обнаружено признаков энантиомерного взаимного превращения в условиях *in vivo* у леветирацетама и у его первичного метаболита.

Леветирацетам и его первичный метаболит *in vitro* не показали ингибирования активности основных изоформ цитохрома P<sub>450</sub> (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 и 1A2), глюкуронилтрансферазы (UGT1A1 и UGT1A6) и эпоксид гидроксилазы печени человека. Кроме того, леветирацетам *in vitro* не влияет на глюкуронирование вальпроевой кислоты.

В культуре человеческих гепатоцитов леветирацетам не имеет или имеет незначительное влияние на CYP1A2, SULT1E1 или UGT1A1. Леветирацетам вызвал умеренную индукцию изоферментов CYP2B6 и CYP3A4. Данные исследований *in vitro* и данные лекарственного взаимодействия *in vivo* с пероральными контрацептивами, дигоксином и варфарином показывают, что значимой индукции ферментов не ожидается. Таким образом, взаимодействие препарата Кеппра с другими веществами, или наоборот, является маловероятным.

### *Выведение*

Период полувыведения у взрослых составляет  $7 \pm 1$  часов и не зависит от дозы, способа приема и повторного приема. Средний общий клиренс составляет 0.96 мл/мин/кг.

Основной путь выведения с мочой, на долю которого приходится в среднем 95% от принятой дозы (приблизительно 93% дозы выводятся в первые 48 часов). Выведение с калом составляет только 0.3% от принятой дозы.

Совокупное выведение с мочой леветирацетама и его первичного метаболита составляет 66% и 24% от принятой дозы, соответственно, в течение первых 48 часов.

Почечный клиренс леветирацетама и *ucb L057* составляет 0.6 и 4.2 мл/мин/кг, соответственно, указывая на то, что леветирацетам выводится путем клубочковой фильтрации с последующей канальцевой реабсорбцией, а первичный метаболит также выводится путем активной канальцевой секреции в дополнение к клубочковой фильтрации. Выведение леветирацетама коррелирует с клиренсом креатинина.

#### *Пол, раса*

Пол и раса не влияют на фармакокинетику леветирацетама.

#### *Пожилые пациенты*

У пожилых пациентов  $T_{1/2}$  возрастает на 40 % (до 10–11 ч), что связано с ухудшением почечных функций у пациентов этой группы.

#### *Нарушение функции почек*

У пациентов с нарушениями функций почек клиренс леветирацетама и его основного метаболита коррелирует с клиренсом креатинина, поэтому пациентам с почечной недостаточностью рекомендуется подбирать дозу в соответствии с клиренсом креатинина. У взрослых с почечной недостаточностью на терминальной стадии  $T_{1/2}$  составляет 25 часов в период между сеансами диализа и 3,1 часа - во время диализа. В течение 4-часового сеанса диализа выводится до 51 % леветирацетама.

#### *Нарушение функции печени*

Пациентам с нарушением функции печени от легкой до умеренной степени не требуется изменение клиренса леветирацетама. У большинства пациентов с тяжелым нарушением функции печени клиренс леветирацетама был снижен более чем на 50% вследствие сопутствующей почечной недостаточности.

#### *Дети*

$T_{1/2}$  у детей (от 6 до 12 лет) после перорального применения разовой дозы 20 мг/кг составил 6 часов. Системный клиренс у детей приблизительно на 30 % выше, чем у взрослых и напрямую зависит от массы тела. После повторного приема внутрь препарата (от 20 до 60 мг/кг/сут) детьми с эпилепсией (от 4 до 12 лет), леветирацетам быстро всасывается. Пик концентрации в плазме наблюдается от 0,5 до 1,0 часа после приема препарата. Наблюдалось линейное и дозо-пропорциональное повышение пика концентрации в плазме и площади под кривой. Период полувыведения составляет примерно 5 часов. Очевидный клиренс составил 1,1 мл/мин/кг.

#### **Фармакодинамика**

Леветирацетам, действующее вещество препарата Кеппра®, представляет собой производное пирролидона (S-энантиомер  $\alpha$ -этил-2-оксо-1-пирролидинацетамида), отличающееся от известных противосудорожных препаратов по структуре. Механизм действия леветирацетама изучен не

полностью, но очевидно отличается от механизмов действия существующих противозепилептических средств.

Данные исследований *in vitro* и *in vivo* позволяют предположить, что леветирацетам не влияет на основные клеточные характеристики и нормальную нейротрансмиссию.

В исследованиях *in vitro* было показано, что леветирацетам воздействует на концентрацию ионов  $Ca^{2+}$  в нейронах, частично препятствуя току ионов  $Ca^{2+}$  через каналы N-типа и подавляя высвобождение кальция из внутринейрональных депо. Кроме того, леветирацетам частично восстанавливает ток через ГАМК- и глицин-зависимые каналы, подавляемый действием цинка и  $\beta$ -карболинов.

Кроме того, в исследованиях *in vitro* было показано, что у грызунов леветирацетам связывается с определенными участками ткани головного мозга. Таким участком связывания является белок синаптических везикул 2A, предположительно участвующий в слиянии пузырьков и экзоцитозе нейромедиаторов. Леветирацетам и родственные ему аналоги демонстрируют сродство рангового порядка к связыванию с белком синаптических везикул 2A, которое коррелирует с активностью их защиты от припадков у мышей на аудиогенной модели эпилепсии. Это позволяет предположить, что отмеченное взаимодействие между леветирацетамом и белком синаптических везикул 2A вносит свой вклад в механизм противозепилептического действия лекарственного препарата.

Леветирацетам вызывает защиту от судорожных припадков на широком диапазоне моделей у животных с парциальными и первично-генерализованными судорожными припадками без способствующего возникновению судорог воздействия. Первичный метаболит является неактивным.

Активность препарата доказана как в отношении фокальных, так и генерализованных эпилептических приступов (эпилептиформные проявления/фотопароксизмальная реакция).

### **Показания к применению**

Применять строго по назначению врача

В качестве монотерапии при лечении:

- парциальных приступов с вторичной генерализацией или без нее у взрослых и подростков от 16 лет и старше с впервые диагностированной эпилепсией

В качестве вспомогательной терапии при лечении:

- парциальных приступов с вторичной генерализацией или без нее у взрослых, подростков и детей старше 1 года с эпилепсией
- миоклонических судорог у взрослых и подростков старше 12 лет с ювенильной миоклонической эпилепсией

– первично-генерализованных тонико-клонических приступов у взрослых и подростков старше 12 лет с идиопатической генерализованной эпилепсией  
У пациентов с затрудненным актом глотания возможно применение препарата в виде инъекций (взрослые и дети старше 4 лет).

## **Способ применения и дозы**

### Режим дозирования

#### *Монотерапия у взрослых и подростков старше 16 лет*

Рекомендуемая начальная доза составляет 250 мг два раза в сутки, через две недели доза должна быть увеличена до начальной терапевтической дозы 500 мг два раза в сутки. В зависимости от клинического эффекта, в дальнейшем доза может быть увеличена на 250 мг два раза в сутки каждые две недели. Максимальная доза составляет 1500 мг два раза в сутки.

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

Начальная терапевтическая доза составляет 500 мг два раза в сутки. Данную дозу можно принимать в первый день терапии.

В зависимости от клинического ответа и переносимости препарата, доза может быть увеличена до 1,500 мг два раза в сутки. Допускается изменение дозы в сторону увеличения или уменьшения на 500 мг два раза в сутки каждые две-четыре недели.

### Отмена терапии

При необходимости прекращения приема леветирацетама, его отмену рекомендуется проводить постепенно (например, у взрослых и подростков с массой тела более 50 кг: снижать дозу на 500 мг два раза в сутки каждые две-четыре недели;

### Особые группы

#### *Лица пожилого возраста (от 65 лет и старше)*

Рекомендуется корректировка дозы у пациентов пожилого возраста с нарушением функции почек.

#### *Почечная недостаточность*

Суточная доза должна подбираться индивидуально в зависимости от функции почек.

Используя приведенную ниже таблицу, корректируют дозу у взрослых пациентов в соответствии с приведенными указаниями. Для пользования данной таблицей дозировок необходимо провести оценку клиренса креатинина (КК) пациента в мл/мин. КК в мл/мин для взрослых и подростков с массой тела 50 кг и более можно рассчитать на основании концентрации креатинина в сыворотке крови (мг/дл) по следующей формуле:

$$\text{КК (мл/мин)} = \frac{[140 - \text{возраст (лет)}] \times \text{масса тела (кг)}}{\text{-----}} \times (0.85 \text{ для женщин})$$

72 × креатинин в сыворотке (мг/дл)

Затем корректируют КК с учетом площади поверхности тела (ППТ) по следующей формуле:

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

Коррекция дозы у взрослых и подростков с массой тела более 50 кг с нарушением функции почек:

| Группа   | Клиренс креатинина (мл/мин/1.73 м <sup>2</sup> ) | Дозирование и частота приема                       |
|--|--|--|
| Норма  | > 80   | от 500 до 1,500 мг два раза в сутки                |
| Нарушение легкой степени   | 50 - 79  | от 500 до 1,000 мг два раза в сутки                |
| Нарушение умеренной степени  | 30 - 49  | от 250 до 750 мг два раза в сутки                  |
| Нарушение тяжелой степени  | < 30   | от 250 до 500 мг два раза в сутки                  |
| Пациенты с терминальной стадией болезни почек, находящиеся на гемодиализе <sup>(1)</sup> . | –  | от 500 до 1,000 мг один раз в сутки <sup>(2)</sup> |

<sup>(1)</sup> В первый день лечения рекомендуется применение леветирацетама в насыщающей дозе 750 мг.

<sup>(2)</sup> После диализа рекомендуется прием дополнительной дозы от 250 до 500 мг.

У детей с нарушениями функции почек дозу леветирацетама необходимо скорректировать на основании функции почек, поскольку клиренс леветирацетама связан с функцией почек. Данная рекомендация основана на исследовании у взрослых пациентов с нарушением функции почек.

#### *Нарушение функции печени*

Пациентам с нарушением функции печени от легкой до умеренной степени не требуется коррекция дозы. У пациентов с тяжелым нарушением функции печени клиренс креатинина может не в полной мере отражать степень нарушения функции почек. Поэтому при клиренсе креатинина < 60 мл/мин/1.73 м<sup>2</sup> рекомендуется снизить суточную поддерживающую дозу на 50 %.

#### Дети

Врач должен назначить препарат в наиболее подходящей лекарственной форме, форме выпуска и концентрации действующего вещества исходя из возраста, массы тела и необходимой дозировке.

Препарат в форме таблеток не предназначен для применения у младенцев и детей в возрасте до 6 лет. Предпочтительной лекарственной формой для применения у данной группы пациентов является Кеппра, раствор для приема внутрь. Кроме того, имеющиеся дозировки таблеток не подходят для начальной терапии у детей массой тела менее 25 кг, у пациентов, неспособных проглотить таблетки или для применения в дозах ниже 250 мг. Во всех вышеперечисленных случаях следует принимать Кеппра, раствор для приема внутрь.

#### Способ применения

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, следует принимать внутрь, запивая достаточным количеством жидкости, независимо от приема пищи. После приема препарата внутрь пациент может ощущать горький вкус леветирацетама. Суточную дозу препарата принимают двумя одинаковыми дозами.

#### **Побочные действия**

Наиболее частыми побочными реакциями были назофарингит, утомляемость, головная боль, сонливость, головокружение.

Нежелательные реакции, представленные ниже, перечислены в соответствии с поражением органов и систем органов и частотой встречаемости. Частота встречаемости определяется следующим образом: *очень часто* ( $\geq 1/10$ ), *часто* ( $\geq 1/100$  и  $< 1/10$ ), *нечасто* ( $\geq 1/1\ 000$  и  $< 1/100$ ), *редко* ( $\geq 1/10\ 000$  и  $< 1/1\ 000$ ), *очень редко* ( $< 1/10\ 000$ ).

*Очень часто* ( $\geq 1/10$ )

- назофарингит
- сонливость
- головная боль

*Часто* ( $\geq 1/100$  и  $< 1/10$ )

- анорексия (чаще при сопутствующем назначении с топираматом)
- депрессия, агрессия, беспокойство, бессонница, нервозность, раздражительность, эмоциональная лабильность/смена настроения,
- судороги, нарушение равновесия, головокружение, заторможенность, тремор
- вертиго
- кашель
- боль в области живота, диарея, диспепсия, тошнота, рвота
- сыпь
- астения/утомляемость

*Нечасто* ( $\geq 1/1\ 000$  и  $< 1/100$ )

- лейкопения, тромбоцитопения
- снижение/увеличение массы тела

- попытки суицида, суицидальные мысли, психические расстройства, нарушение поведения, галлюцинации, гнев, спутанность сознания, панические атаки, эмоциональная лабильность/смена настроения, возбуждение
- амнезия, нарушение памяти, атаксия/нарушения координации, парестезии, снижение концентрации внимания
- диплопия, нечеткость зрения
- отклонение от нормы функциональных тестов печени
- алопеция (регрессия при отмене препарата), экзема, зуд
- мышечная слабость, миалгия
- травмы

*Редко* ( $\geq 1/10\ 000$  и  $< 1/1\ 000$ )

- инфекции
- панцитопения (в некоторых случаях сопровождалась миелосупрессией костного мозга), нейтропения, агранулоцитоз
- лекарственные реакции в виде эозинофилии и системных реакций (Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms – DRESS - синдром), гиперчувствительность (включая ангионевротический отек и анафилаксию)
- гипонатриемия
- завершённый суицид, нарушение мышления, расстройство личности,
- хореоатетоз, дискинезия, гиперкинезия, нарушения походки
- панкреатит
- печеночная недостаточность, гепатит
- острое поражение почек
- токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, мультиформная эритема
- рабдомиолиз и повышение активности креатинфосфокиназы в крови\*

\* Распространенность значительно выше у пациентов японской национальности по сравнению с пациентами не японцами.

### *Дети*

Не было выявлено новых проблем, относительно безопасности применения леветирацетама у младенцев младше 12 месяцев с эпилепсией.

Профиль нежелательных реакций леветирацетама в целом аналогичен в различных возрастных группах и между зарегистрированными показаниями для лечения эпилепсии. Результаты изучения безопасности у пациентов детского возраста, согласуются с профилем безопасности леветирацетама у взрослых пациентов, за исключением поведенческих и психических нежелательных реакций, которые чаще встречались у детей, чем у взрослых. У детей и подростков в возрасте от 4 до 16 лет такие явления как рвота (очень часто, 11.2%), возбуждение (часто, 3.4%), переменчивость настроения (часто, 2.1%), аффективная лабильность (часто, 1.7%), агрессивность (часто, 8.2%), неадекватное поведение (часто, 5.6%), и заторможенность (часто, 3.9%) были

отмечены с более высокой частотой, чем в других возрастных категориях или в общем профиле безопасности. У младенцев и детей в возрасте от 1 месяца до 4 лет такие явления как раздражительность (очень часто, 11.7 %) и нарушение координации (часто, 3.3 %) были отмечены с более высокой частотой, чем в других возрастных категориях или в общем профиле безопасности.

Результаты, связанные с поведенческим и эмоциональным действием у пациентов при лечении леветирацетамом показали ухудшение агрессивного поведения, измеренного стандартизированным и систематическим образом с использованием утвержденных методик (CBCL – Лист наблюдения за поведением ребенка Ахенбаха). Однако, у пациентов, которые длительно принимали леветирацетам, обычно не наблюдалось ухудшения их поведенческого и эмоционального функционирования; в частности, не наблюдалось усиления агрессивного поведения по сравнению с исходным уровнем.

#### *Описание отдельных нежелательных реакций*

При одновременном применении леветирацетама с топираматом повышается риск развития анорексии.

В ряде случаев алопеции наблюдалось восстановление волосяного покрова, после отмены леветирацетама.

В некоторых случаях панцитопении было обнаружено угнетение костного мозга.

Если у Вас проявились какие-либо побочные действия, которые не указаны в данной инструкции, или какое-либо из упомянутых побочных действий выражены особенно сильно, просим обратиться к врачу

### **Противопоказания**

- гиперчувствительность к леветирацетаму, другим производным пирролидона или любому вспомогательному компоненту препарата
- 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)

### **Лекарственные взаимодействия**

#### *Противоэпилептические препараты*

Леветирацетам не влияет на концентрацию известных противоэпилептических препаратов в сыворотке крови (фенитоин, карбамазепин, вальпроевая кислота, фенобарбитал, ламотриджин, габапентин и примидон). Данные противоэпилептические лекарственные препараты не влияют на фармакокинетику леветирацетама.

Как и у взрослых, в детской популяции не наблюдалось значительного взаимодействия лекарственных препаратов при назначении препарата Кеппра® в дозе 60 мг/кг/сутки.

Оценка показателей фармакокинетики у детей и подростков с эпилепсией (4-17 лет) подтвердила, что дополнительная терапия препаратом Кеппра® при приеме внутрь не влияла на концентрацию препаратов карбамазепина и вальпроата, принимаемых совместно с леветирацетамом. Тем не менее, клиренс леветирацетама у детей, получавших фермент-индуцируемые противосудорожные средства, был на 20 % выше, чем у детей, которые не принимали такие препараты. Коррекции дозы не требуется.

#### *Пробенецид*

Пробенецид (блокатор почечной канальцевой секреции) при применении по 500 мг четыре раза в сутки ингибирует почечный клиренс первичного метаболита, но не самого леветирацетама. Тем не менее, концентрация данного метаболита остается низкой.

#### *Метотрексат*

При одновременном применении леветирацетама и метотрексата сообщалось о снижении клиренса метотрексата, приводящем к повышению/удлинению концентрации метотрексата в крови до потенциально токсичных уровней. У пациентов, получающих лечение обоими препаратами одновременно, следует тщательно контролировать концентрации метотрексата и леветирацетама в крови.

#### *Оральные контрацептивы, дигоксин и варфарин*

Препарат Кеппра® в суточной дозе 1000 мг не влияет на фармакокинетику пероральных контрацептивов (этинилэстрадиола и левоноргестрела), эндокринные показатели (лютеинизирующий гормон и прогестерон) не изменяются.

Препарат Кеппра® в суточной дозе 2000 мг не влияет на фармакокинетику дигоксина и варфарина. Протромбиновое время не изменялось.

Совместное применение с дигоксином, пероральными контрацептивами и варфарином не оказывает влияния на фармакокинетику леветирацетама.

#### *Антациды*

Нет данных о влиянии антацидов на процесс абсорбции леветирацетама.

#### *Слабительные*

При одновременном приеме с осмотическим слабительным макроголом – эффективность леветирацетама снижается, в связи с чем макрогол следует принимать за 1 час до или 1 час после приема препарата Кеппра®.

#### *Пища и алкоголь*

Прием пищи не влияет на степень всасывания леветирацетама, однако скорость всасывания несколько замедляется. Данные о взаимодействии препарата Кеппра® с алкоголем отсутствуют.

## **Особые указания**

### *Отмена препарата*

В соответствии с текущей клинической практикой, в случае необходимости отмены препарата ее необходимо производить постепенно (снижая разовую дозу на 500 мг два раза сутки каждые 2-4 недели у пациентов с массой тела более 50 кг). У младенцев старше 6 месяцев, детей и подростков с массой тела менее 50 кг снижение дозы не должно превышать 10 мг/кг массы тела дважды в день каждые 2 недели, у младенцев (младше 6 месяцев): снижение дозы не должно превышать 7 мг/кг два раза в сутки каждые две недели).

### *Почечная или печеночная недостаточность*

Назначение препарата Кеппра® пациентам с почечной недостаточностью может потребовать коррекции дозы препарата. У пациентов с тяжелой степенью печеночной недостаточности необходимо оценить функции почек перед началом терапии.

### *Острое поражение почек*

Применение леветирацетама в очень редких случаях было связано с острым поражением почек, время до начала его проявлений составляло от нескольких дней до нескольких месяцев.

### *Число клеток крови*

В редких случаях, как правило в начале терапии, в связи с применением леветирацетама было описано уменьшение числа клеток крови (нейтропения, агранулоцитоз, лейкопения, тромбоцитопения и панцитопения). Рекомендуются проведение общего анализа крови у пациентов с выраженной слабостью, лихорадкой, рецидивирующими инфекциями или нарушениями свертываемости крови.

### *Депрессия/суицидальные мысли*

При лечении противосудорожными препаратами (включая леветирацетам) сообщалось о случаях суицида, попытках суицида, суицидальных мыслях и суицидальном поведении у пациентов. Мета-анализ рандомизированных плацебо-контролируемых исследований с применением противосудорожных препаратов показал небольшое увеличение риска возникновения суицидальных мыслей и поведения. Механизм возникновения данного риска неизвестен.

Таким образом, пациенты должны находиться под наблюдением на предмет появления признаков депрессии и/или суицидальных мыслей и поведения, необходимо предусмотреть возможность соответствующего лечения. Пациенты (и лица, ухаживающим за пациентами) должны обратиться за медицинской помощью в случае появления признаков депрессии и/или суицидальных мыслей или поведения.

### *Дети*

Таблетированная форма препарата Кеппра® не предназначена к применению у детей младше 6 лет.

Существующие данные о применении препарата у детей не указывают на какое-либо нежелательное воздействие на развитие и созревание. Однако, отдаленные последствия применения препарата на способность к обучению, интеллект, рост, функцию эндокринных желез, половое созревание и фертильность остаются неизвестными.

*Беременность и период лактации*

*Женщины с детородным потенциалом*

Женщины детородного возраста перед применением лекарственного препарата должны проконсультироваться со специалистом. Схема лечения леветирацетамом должно быть пересмотрена, если женщина планирует забеременеть. Как и при применении других противоэпилептических препаратов, необходимо избегать внезапной отмены терапии леветирацетамом, поскольку это может привести к «прорывным» судорожным припадкам, которые могут иметь серьезные последствия для женщины и плода. По возможности следует отдавать предпочтение монотерапии, поскольку терапия несколькими противоэпилептическими препаратами (ПЭП) может быть связана с более высоким риском возникновения врожденных пороков развития, чем монотерапия, в зависимости от сопутствующих противоэпилептических препаратов.

*Фертильность*

Клинические данные отсутствуют, потенциальный риск для человека неизвестен.

*Беременность*

Большое количество пострегистрационных данных о беременных женщинах, подвергшихся монотерапии леветирацетамом (более 1800 случаев, из которых более 1500 случаев произошли на протяжении 1-го триместра) не указывает на увеличение риска возникновения серьезных врожденных пороков развития. Имеются лишь ограниченные данные о неврологическом развитии детей, подвергшихся монотерапии препаратом Кеппра® в утробе матери. Однако, текущие наблюдения (с участием более 100 детей) не указывают на повышенный риск возникновения нарушений или задержки развития нервной системы.

Леветирацетам можно применять во время беременности, если после тщательной оценки будет подтверждена клиническая необходимость такого лечения. В таком случае рекомендуется применять наименьшую эффективную дозу.

Физиологические изменения во время беременности могут влиять на концентрацию леветирацетама в плазме крови. Во время беременности отмечено снижение концентрации леветирацетама в плазме крови. Данное снижение более выражено в третьем триместре (до 60 % от исходной

концентрации в период до беременности). Следует обеспечить надлежащее клиническое ведение беременных женщин во время лечения леветирацетамом.

#### *Период лактации*

Леветирацетам экскретируется в грудное молоко. Кормление грудью в период лечения не рекомендуется. Однако, если применение препарата Кеппра® кормящими матерями необходимо, следует провести оценку пользы и риска от приема/отмены препарата.

#### *Информация по вспомогательным веществам*

Доза 250 мг не применяется у детей и подростков до 18 лет из-за содержания в составе оболочки запрещенного к применению у детей красителя.

#### *Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами*

Кеппра® оказывает несущественное или умеренное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. В связи с возможной различной индивидуальной чувствительностью к препарату некоторые пациенты могут испытывать сонливость или другие симптомы со стороны центральной нервной системы, особенно в начале лечения или после увеличения дозы. Поэтому таким пациентам рекомендуется соблюдать осторожность при выполнении задач, требующих навыка, например, при управлении транспортными средствами или работе с механизмами. Пациентам рекомендуется не управлять транспортными средствами или не работать с механизмами, пока не будет установлено, что их способность осуществлять такие виды деятельности не нарушена.

### **Передозировка**

*Симптомы:* сонливость, возбуждение, агрессия, угнетение сознания, угнетение дыхания, кома.

*Лечение:* в остром периоде – искусственный вызов рвоты и промывание желудка. Специфического антидота для леветирацетама не существует. Проводится симптоматическое лечение передозировки, которое может включать гемодиализ (эффективность диализа для леветирацетама – 60 %, для его основного метаболита – 74 %).

### **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.

**Условия хранения**

Хранить в сухом месте при температуре не выше 30 °С.  
Хранить в недоступном для детей месте!

**Срок хранения**

3 года

Не применять после окончания срока годности

**Условия отпуска из аптек**

По рецепту

**Производитель**

ЮСБ Фарма С.А., Бельгия

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

**Держатель регистрационного удостоверения**

ГлаксоСмитКляйн Экспорт Лтд., Великобритания

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

Права на обладание товарными знаками принадлежат группе компаний GSK.

*Наименование, адрес и контактные данные (телефон, факс, электронная почта) организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства:*

ТОО «ГСК Казахстан»

050059, г.Алматы, пр.Нурсултан Назарбаев, д.273

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

Номер факса: + 7 727 258 28 90

Адрес электронной почты: kaz.med@gsk.com