

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу

КЕППРА®
(KEPPRA®)

Склад:

діюча речовина: levetiracetam;

1 таблетка містить леветирацетаму 250 мг, або 500 мг, або 1000 мг;

допоміжні речовини: натрію кроскармелоза, макрогол 6000, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат;

плівкове покриття:

таблетки 250 мг: опадрай 85F20694: спирт полівініловий, титану діоксид (Е 171), макрогол 3350, тальк, індигокармін (Е 132);

таблетки 500 мг: опадрай 85F32004: спирт полівініловий, титану діоксид (Е 171), макрогол 3350, тальк, заліза оксид жовтий (Е 172);

таблетки 1000 мг: опадрай 85F18422: спирт полівініловий, титану діоксид (Е 171), макрогол 3350, тальк.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості:

таблетки 250 мг: довгасті таблетки, вкриті плівковою оболонкою блакитного кольору, з рискою; з одного боку від риски способом тиснення нанесено «ucb», з другого – «250»;

таблетки 500 мг: довгасті таблетки, вкриті плівковою оболонкою жовтого кольору, з рискою; з одного боку від риски способом тиснення нанесено «ucb», з другого – «500»;

таблетки 1000 мг: довгасті таблетки, вкриті плівковою оболонкою білого кольору, з рискою; з одного боку від риски способом тиснення нанесено «ucb», з другого – «1000».

Фармакотерапевтична група. Протиепілептичні засоби. Леветирацетам.

Код АТХ N03A X14.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Леветирацетам є похідним піролідону (S-енантіомер альфа-етил-2-оксо-1-піролідин-ацетаміду), за хімічною структурою відрізняється від відомих протиепілептичних лікарських засобів.

Механізм дії леветирацетаму недостатньо вивчений, але встановлено, що він відрізняється від механізму дії відомих протиепілептичних препаратів. На підставі проведених досліджень *in vitro* і *in vivo* припускають, що леветирацетам не змінює основні характеристики нервової клітини і нормальну нейротрансмісію.

Дослідження *in vitro* показали, що леветирацетам впливає на внутрішньонейрональні рівні Ca^{2+} шляхом часткового пригнічення току через Ca^{2+} канали N-типу та зниження вивільнення Ca^{2+} з інтранейрональних депо. Він також частково нівелює пригнічення ГАМК- та гліцин-регульованого струму, зумовлене дією цинку та β -карбонами. Крім того, у ході досліджень *in vitro* леветирацетам зв'язувався зі специфічними ділянками у тканинах мозку гризунів. Місцем зв'язування є білок синаптичних везикул 2A, що бере участь у злитті везикул та вивільненні нейротрансмітерів. Спорідненість леветирацетаму та відповідних аналогів до білка синаптичних везикул 2A корелювала із потужністю їх протисудомної дії у моделях аудіогенної епілепсії у мишей. Ці результати дають змогу припустити, що взаємодія між леветирацетамом та білком синаптичних везикул 2A може частково пояснювати механізм протиепілептичної дії препарату.

Леветирацетам забезпечує захист від судом у широкому спектрі моделей парціальних та первинногенералізованих нападів у тварин, не спричиняючи просудомного ефекту. Основний метаболіт неактивний.

Активність препарату підтверджена щодо як фокальних, так і генералізованих епілептичних нападів (епілептиформні прояви/фотопароксизмальна реакція).

Фармакокінетика.

Леветирацетам характеризується високою розчинністю та проникністю. Фармакокінетика носить лінійний характер, не залежить від часу та характеризується низькою між- та інтрасуб'єктною мінливістю. Після повторного застосування препарату кліренс не змінюється. Ознак впливу статі, раси чи циркадного ритму на фармакокінетику не відзначалося. Профіль фармакокінетики був подібним у здорових добровольців та хворих на епілепсію.

Завдяки повному та лінійному всмоктуванню рівні препарату у плазмі можна передбачити, виходячи з пероральної дози леветирацетаму, вираженої у мг/кг маси тіла. Тому моніторувати плазмові рівні леветирацетаму немає потреби.

У дорослих та дітей відзначалася значна кореляція між концентрацією препарату у слині та плазмі (співвідношення концентрацій у слині/плазмі коливалось від 1 до 1,7 для таблеток та через 4 години після прийому орального розчину).

Дорослі та підлітки

Всмоктування.

Леветирацетам швидко всмоктується після перорального застосування. Абсолютна пероральна біодоступність близька до 100 %. Пікові концентрації у плазмі крові (C_{max}) досягаються через 1,3 години після прийому препарату. Рівноважний стан досягається через 2 дні застосування препарату двічі на добу. Пікові концентрації (C_{max}) зазвичай становлять 31 та 43 мкг/мл після разової дози 1000 мг та повторної дози 1000 мг двічі на добу відповідно. Ступінь всмоктування не залежить від дози та не змінюється під дією їжі.

Розподіл.

Даних щодо розподілу препарату у тканинах людини немає. Ні леветирацетам, ні його основний метаболіт значним чином не зв'язуються з білками плазми крові (<10 %). Об'єм розподілу леветирацетаму становить від 0,5 до 0,7 л/кг, що приблизно дорівнює загальному об'єму води в організмі.

Метаболізм.

Метаболізм леветирацетаму у людини незначний. Основним шляхом метаболізму (24 % дози) є ферментний гідроліз ацетамідної групи. Ізоформи печінкового цитохрому P450 не беруть участі в утворенні основного метаболіту – *ucb L057*. Гідроліз ацетамідної групи спостерігався у великій кількості клітин, включаючи клітини крові. Метаболіт *ucb L057* фармакологічно неактивний.

Також були визначені два другорядних метаболіти. Один утворювався внаслідок гідроксилювання піроліденового кільця (1,6 % від дози), другий – внаслідок розімкнення піроліденового кільця (0,9 % від дози).

Інші невизначені компоненти становили лише 0,6 % від дози.

Взаємного перетворення енантіомерів леветирацетаму чи його основного метаболіту у умовах *in vivo* не спостерігалось.

У ході досліджень *in vitro* леветирацетам та його основний метаболіт не пригнічували активність основних ізоформ цитохрому P450 (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 та 1A2), глюкуронілтрансферази (UGT1A1 та UGT1A6) та епоксидгідроксилази. Також леветирацетам не пригнічує глюкуронідацію вальпроєвої кислоти *in vitro*.

У культурі гепатоцитів людини леветирацетам виявляв слабкий вплив або ж зовсім не впливав на кон'югацію етинілестрадіолу чи на CYP1A1/2. У високих концентраціях (680 мкг/мл) леветирацетам спричиняв слабку індукцію CYP2B6 та CYP3A4, однак у концентраціях, приблизно подібних до C_{max} після повторного застосування 1500 мг двічі на добу, цей вплив не був біологічно значущим. Тому взаємодія леветирацетаму з іншими речовинами або навпаки мало ймовірна.

Виведення.

Період напіввиведення препарату з плазми у дорослих становив 7 ± 1 годин і не залежав від дози, шляху введення чи повторного застосування. Середній загальний кліренс становив 0,96 мл/хв/кг.

Основна кількість препарату, в середньому 95 % дози, виводилася нирками (приблизно 93 % дози виводилося протягом 48 годин). З калом виводиться лише 0,3 % дози.

Кумулятивне виведення з сечею леветирацетаму та його основного метаболіту становило 66 % та 24 % від дози відповідно в перші 48 годин. Нирковий кліренс леветирацетаму та *ucb L057* становить 0,6 та 4,2 мл/хв/кг відповідно, що свідчить про виведення леветирацетаму шляхом гломерулярної фільтрації з подальшою реабсорбцією у каналцях і що основний метаболіт також виводиться шляхом активної каналцевої секреції на додачу до гломерулярної фільтрації. Виведення леветирацетаму корелює з кліренсом креатиніну.

Пацієнти літнього віку.

У літніх пацієнтів період напіввиведення зростає приблизно на 40 % (10-11 годин). Це пов'язано з погіршенням функцій нирок у даної популяції (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Порушення функції нирок.

Видимий загальний кліренс леветирацетаму та його основного метаболіту корелює із кліренсом креатиніну. Тому пацієнтам із помірними та тяжкими порушеннями функції нирок рекомендується коригувати підтримуючу добову дозу леветирацетаму відповідно до кліренсу креатиніну (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

У пацієнтів з анурією у термінальній стадії хвороби нирок період напіввиведення становив приблизно 25 та 3,1 години відповідно у період між сеансами діалізу та під час його проведення. Протягом типового 4-годинного сеансу діалізу виводилося 51 % леветирацетаму.

Порушення функції печінки.

Фармакокінетика леветирацетаму не змінювалася у пацієнтів з легкими та помірними порушеннями функції печінки (клас А та В за шкалою Чайлда-П'ю). У пацієнтів із тяжкими порушеннями функції печінки (клас С за шкалою Чайлда-П'ю) загальний кліренс був на 50 % нижчим, ніж у пацієнтів з нормальною функцією печінки, але це було зумовлено переважно зниженням ниркового кліренсу.

Пацієнтам з легкими та помірними порушеннями функції печінки корекція дози не потрібна. У пацієнтів із тяжким порушенням печінкових функцій кліренс креатиніну може не повною мірою відображати тяжкість ниркової недостатності. Тому, якщо кліренс креатиніну становить < 60 мл/хв/1,73 м², підтримуючу добову дозу рекомендується зменшити на 50 % (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Діти віком 4-12 років.

Після застосування разової дози (20 мг/кг) у дітей, хворих на епілепсію, період напіввиведення леветирацетаму становив 6 годин. Видимий кліренс становив 1,43 мл/хв/кг. Після повторного перорального застосування (20-60 мг/кг/добу) у хворих на епілепсію дітей (4-12 років) леветирацетам всмоктувався швидко. Пікові концентрації у плазмі крові досягалися через 0,5-1 годину після прийому дози. Пікові концентрації та площа зони під кривою залежності концентрації від часу зростали лінійно і залежали від дози. Період напіввиведення становив приблизно 5 годин; видимий загальний кліренс – 1,1 мл/хв/кг.

Клінічні характеристики.

Показання.

Монотерапія (препарат першого вибору) при лікуванні:

- парціальних нападів із вторинною генералізацією або без такої у дорослих і підлітків віком від 16 років, у яких вперше діагностовано епілепсію.

Як додаткова терапія при лікуванні:

- парціальних нападів із вторинною генералізацією або без такої у дорослих і дітей віком від 6 років, хворих на епілепсію;
- міоклонічних судом у дорослих і підлітків від 12 років, хворих на ювенільну міоклонічну епілепсію;
- первинногенералізованих судомних (тоніко-клонічних) нападів у дорослих і підлітків віком від 12 років, хворих на ідіопатичну генералізовану епілепсію.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до леветирацетаму або до інших похідних піролідону, а також до будь-яких компонентів препарату.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Протиепілептичні препарати.

Препарат не взаємодіє з іншими протиепілептичними препаратами (фенітоїн, карбамазепін, вальпроєва кислота, фенобарбітал, ламотриджин, габапентин і примідон), а вони в свою чергу не впливають на фармакокінетику леветирацетаму.

Як і у дорослих, відсутні дані щодо клінічно значущої взаємодії лікарського засобу у пацієнтів дитячого віку, які отримували до 60 мг/кг/добу леветирацетаму.

Необхідно враховувати, що кліренс леветирацетаму на 20 % вищий у дітей та підлітків (вік від 4 до 17 років), які приймають ферментовмісні протисудомні засоби. Корекція дози не потрібна.

Леветирацетам не чинить ніякого впливу на концентрації у плазмі крові карбамазепіну, вальпроату.

Пробенецид.

Пробенецид (500 мг 4 рази на добу) – препарат, що блокує секрецію ниркових канальців, пригнічує нирковий кліренс основного метаболіту, але не самого леветирацетаму. Однак концентрації цього метаболіту залишаються низькими. Очікується, що інші препарати, що виводяться за допомогою активної канальцевої секреції, також здатні знижувати нирковий кліренс метаболіту. Вплив леветирацетаму на пробенецид не досліджувався, вплив леветирацетаму на інші препарати, що активно секретуються, наприклад нестероїдні протизапальні препарати, сульфонаміди та метотрексат невідомий.

Оральні контрацептиви та інші фармакокінетичні взаємодії.

Леветирацетам у добовій дозі 1000 мг не змінює фармакокінетику пероральних протизаплідних засобів (етинілестрадіолу і левоноргестрелу) ендокринні показники (рівні ЛГ та прогестерону) не змінювалися. Леветирацетам у добовій дозі 2000 мг не змінює фармакокінетику дигоксину й варфарину значення протромбінового часу залишалися незмінними. Дигоксин, пероральні протизаплідні засоби й варфарин, у свою чергу, не впливають на фармакокінетику леветирацетаму при одночасному застосуванні.

Антациди.

Немає даних про вплив антацидних препаратів на всмоктування леветирацетаму.

Їжа та алкоголь.

Ступінь всмоктування леветирацетаму не залежить від їжі, але швидкість всмоктування дещо прискорюється. Немає даних про взаємодію леветирацетаму з алкоголем.

Особливості застосування.

У разі необхідності припинення прийому препарату відміну рекомендується проводити поступово (наприклад, для дорослих та підлітків з масою тіла ≥ 70 кг та більше зменшуючи дозу 500 мг 2 рази на добу кожні 2-4 тижні; дітям та підліткам з масою тіла < 70 кг зменшувати разову дозу слід не більше ніж на 10 мг/кг 2 рази на добу кожні 2 тижні).

Ниркова недостатність.

Пацієнтам із нирковою недостатністю може знадобитися корекція дози леветирацетаму. Пацієнтам із тяжкими порушеннями печінкових функцій рекомендується провести оцінку функції нирок перед тим, як визначати дозу препарату.

Суїцид.

У пацієнтів, які отримували лікування протиепілептичними препаратами (у т.ч. леветирацетамом) відзначалися випадки суїциду, спроб суїциду та суїцидальних думок.

Мета-аналіз результатів рандомізованих плацебоконтрольованих випробувань показав незначне збільшення ризику виникнення суїцидальних думок та поведінки. Механізм виникнення такого ризику не вивчений. У зв'язку з наявністю такого ризику пацієнтів слід контролювати щодо ознак депресії та/або суїцидальних думок, та, при необхідності, проводити коригування лікування. Пацієнтів (або їх опікунів) слід попередити про необхідність повідомляти про будь-які симптоми депресії та/або суїцидальних думок своєму лікарю.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Результати досліджень на тваринах свідчать про наявність репродуктивної токсичності. Аналіз даних близько 1000 жінок з реєстрів вагітних, яким застосовували монотерапію леветирацетамом протягом триместру вагітності, не підтвердив суттєве збільшення ризику тяжких аномалій розвитку, хоча такий ризик не може бути повністю виключений. Застосування декількох протиепілептичних засобів потенційно збільшує ймовірність виникнення аномалій розвитку плода порівняно з монотерапією.

Леветирацетам не слід застосовувати у період вагітності, окрім випадків абсолютної необхідності, а також жінкам репродуктивного віку, які не застосовують контрацепцію. Як і у випадку інших протиепілептичних препаратів, фізіологічні зміни в період вагітності можуть змінювати концентрацію леветирацетаму.

Зниження концентрації леветирацетаму найбільш виражене в третьому триместрі (до 60 % від вихідної концентрації до вагітності). Припинення застосування протиепілептичних засобів може призвести до загострення хвороби, що може зашкодити матері та плоду.

Леветирацетам проникає у грудне молоко. Тому годування груддю не рекомендоване. Однак якщо леветирацетам необхідно застосовувати в період годування груддю, слід зважити користь та ризики лікування та важливість годування груддю.

Вплив на дітородну функцію.

Не виявлено впливу на дітородну функцію дослідження на тваринах. Потенційний ризик для людини невідомий, тому що немає доступних клінічних даних.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.

Досліджень з вивчення впливу препарату на здатність керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами не проводили. Через можливу індивідуальну чутливість деякі пацієнти можуть відзначати сонливість, запаморочення і інші симптоми, пов'язані із впливом на центральну нервову систему, особливо на початку лікування або в процесі збільшення дози. Тому таким пацієнтам слід бути обережними, займаючись діяльністю, що потребує підвищеної концентрації уваги, наприклад при керуванні автомобілем або роботі з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Таблетки приймати внутрішньо, запиваючи достатньою кількістю рідини, незалежно від прийому їжі.

Добову дозу розподілити на 2 однакових прийоми.

Монотерапія для дорослих та підлітків віком від 16 років.

Монотерапію дорослих і дітей віком від 16 років слід розпочинати з рекомендованої дози 250 мг 2 рази на добу (500 мг/добу) з подальшим підвищенням дози до 500 мг 2 рази на добу (до 1000 мг/добу) кожні 2 тижні. Можливе підвищення дози на 250 мг 2 рази на добу (на 500 мг/добу) кожні 2 тижні, залежно від клінічного ефекту. Максимальна добова доза становить 1500 мг 2 рази на добу (3000 мг/добу).

Додаткова терапія для дітей віком від 6 років та підлітків (віком від 12 до 17 років) з масою тіла менше 50 кг.

Лікар має призначити найбільш відповідну лікарську форму, спосіб застосування та кількість прийомів препарату залежно від маси тіла та дози.

Як додаткову терапію дітям віком від 6 років слід розпочинати з дози 10 мг/кг маси тіла 2 рази на добу. Залежно від клінічної відповіді та переносимості дозу можна збільшувати до 30 мг/кг 2 рази на добу. Дозу не можна збільшувати чи зменшувати більше ніж на 10 мг/кг 2 рази на добу кожні 2 тижні.

Слід застосовувати найменшу ефективну дозу.

Лікування дітей з масою тіла 25 кг або менше бажано розпочинати з розчину леветирацетаму для перорального застосування 100 мг/мл.

Дітям з масою тіла більше 50 кг дозування призначають за схемою, наведеною для дорослих.

Додаткова терапія для дорослих та підлітків (віком від 12 до 17 років) з масою тіла від 50 кг.

Дорослим та дітям віком від 12 років з масою тіла більше 50 кг лікування слід розпочинати з дози 1000 мг (500 мг 2 рази на добу). Це початкова доза, що призначається у перший день лікування. Залежно від клінічної картини і переносимості препарату добову дозу можна збільшити до максимальної 1500 мг 2 рази на добу. Змінювати дозу на 500 мг 2 рази на добу можна кожні 2-4 тижні.

Пацієнти літнього віку (від 65 років).

Коригування дози для пацієнтів літнього віку проводити за тими ж рекомендаціями, що й для пацієнтів з нирковою недостатністю (див. розділ «Ниркова недостатність»).

Ниркова недостатність.

Добова доза повинна бути індивідуально скоригована відповідно до стану функціонування нирок.

Для коригування дози дорослим використовувати наведену нижче таблицю.

Для коригування дози за таблицею необхідно визначити рівень кліренсу креатиніну (КК) у мл/хв.

КК для дорослих та підлітків з масою тіла більше 50 кг можна розрахувати, виходячи з концентрації сироваткового креатиніну, за формулою:

$$\text{КК (мл/хв)} = \frac{[140 - \text{вік (у роках)}] \times \text{маса тіла (кг)}}{72 \times \text{КК сироватки крові (мг/дл)}}$$

КК для жінок розраховують, помноживши отримане значення на коефіцієнт 0,85.

Потім КК коригують відповідно до площі поверхні тіла (ППТ), як показано далі:

КК (мл/хв)

$$КК (мл/хв/1,73м^2) = \frac{КК (мл/хв)}{ППТ пацієнта (м^2)} \times 1,73$$

Режим дозування при нирковій недостатності дорослим та підліткам з нирковою недостатністю з масою тіла більше 50 кг.

Ступінь тяжкості ниркової недостатності	Кліренс креатиніну (мл/хв/1,73 м ²)	Режим дозування
Нормальна функція нирок	> 80	від 500 до 1500 мг 2 рази на добу
Легкий ступінь	50-79	від 500 до 1000 мг 2 рази на добу
Середній ступінь	30-49	від 250 до 750 мг 2 рази на добу
Тяжкий ступінь	< 30	від 250 до 500 мг 2 рази на добу**
Термінальна стадія (пацієнти, які перебувають на діалізі*)		

*У перший день лікування рекомендується прийом навантажувальної дози 750 мг.

** Після діалізу рекомендується прийом додаткової дози 250-500 мг.

Для дітей з нирковою недостатністю застосовувати таку формулу (формула Шварца):

$$КК (мл/хв) = \frac{Зріст (см) \times k_s}{КК сироватки крові (мг/дл)}$$

У дітей віком до 13 років та підлітків-дівчаток $k_s = 0,55$; у підлітків-хлопців $k_s = 0,7$.

Рекомендації щодо корекції дози для дітей та підлітків із порушенням функції нирок з масою тіла менше 50 кг

Ступінь тяжкості ниркової недостатності	Кліренс креатиніну (мл/хв/1,73 м ²)	Діти віком від 6 років та підлітки з масою тіла менше 50 кг
Нормальна функція нирок	> 80	10-30 мг/кг 2 рази на добу
Легкий ступінь	50-79	10-20 мг/кг 2 рази на добу
Середній ступінь	30-49	5-15 мг/кг 2 рази на добу
Тяжкий ступінь	< 30	5-10 мг/кг 2 рази на добу
Термінальна стадія (пацієнти, які перебувають на діалізі)	-	10-20 мг/кг 1 раз на добу ^(1, 2)

(1) У перший день лікування рекомендується застосувати навантажувальну дозу леветирацетаму 15 мг/кг.

(2) Після діалізу рекомендується застосувати додаткову дозу 5-10 мг/кг.

Печінкова недостатність

Для пацієнтів зі слабким та помірним порушенням функції печінки корекція дози не потрібна. У пацієнтів із тяжкими порушеннями функції печінки кліренс креатиніну може не повною мірою відображати ступінь ниркової недостатності. Тому для пацієнтів із кліренсом креатиніну < 60 мл/хв/1,73 м² дозову підтримуючу дозу рекомендовано знизити на 50 %.

Діти.

Препарат у формі таблеток не рекомендований для застосування дітям віком до 6 років. Вікові обмеження, зумовлені формою захворювання, надані у розділі «Показання». Дітям віком до 6 років або маса тіла яких менше 25 кг, лікування слід розпочинати з препарату Кеппра®, оральний розчин, 100 мг/мл, у комплекті з дозуючим пристроєм.

Монотерапія.

Безпека та ефективність застосування препарату дітям віком до 16 років як монотерапії не вивчена.

Передозування.

Симптоми. Сонливість, збудження, агресія, пригнічення дихання, пригнічення свідомості, кома.

Лікування: у випадку гострого передозування необхідно промивати шлунок або викликати блювання.

Спеціального антидоту немає. При необхідності проводити симптоматичне лікування, у т.ч. з використанням гемодіалізу (виводиться до 60 % леветирацетаму та 74 % первинного метаболіту).

Побічні реакції.

Загальна інформація з безпеки.

Профіль побічних явищ, що наводиться, ґрунтується на узагальнюючому аналізі плацебо-контрольованих клінічних випробуваннях, у яких загалом взяло участь 416 пацієнтів, які отримували леветирацетам. Ці дані доповнюються використанням леветирацетаму у відповідних розширених відкритих дослідженнях, а також пост-маркетинговим досвідом. Найчастіше повідомлялося про такі побічні реакції як назофарингіт, сонливість, головний біль, підвищена втомлюваність і запаморочення. Профіль безпеки леветирацетаму як правило, схожий за віковими групами (дорослі і діти) щодо встановлених показань епілепсії.

Діти.

Дослідження в педіатричній практиці (пацієнти віком від 1 місяця до 4 років) з парціальними судомними нападами показало, що 21,7 % пацієнтів у групі, яка застосовувала Кеппра®[®], оральний розчин і 7,1 % пацієнтів у групі плацебо зазнавали небажаних ефектів. Ніяких серйозних небажаних ефектів не було відзначено в пацієнтів у групі Кеппра®[®] і групі плацебо. Під час довгострокового подальшого дослідження найчастішими побічними ефектами, пов'язаними з леветирацетамом, в групі дітей від 1 місяця до 4 років були дратівливість (7,9 %), судоми (7,2 %), сонливість (6,6 %), психомоторна гіперактивність (3,3 %), порушення сну (3,3 %) і агресія (3,3 %).

Подвійні сліпі плацебо-контрольовані дослідження з безпеки у педіатричній практиці оцінили когнітивні і нейропсихологічні наслідки леветирацетаму у дітей від 4 до 16 років з первинними парціальними судомними нападами. Встановлено, що препарат не відрізняється від плацебо стосовно зміни рівня уваги і пам'яті на тлі загальної оцінки популяції відповідно до протоколу.

Результати, пов'язані з поведінковими та емоційними функціями, показали деяке посилення у пацієнтів, які застосовували леветирацетам, агресивної поведінки, що визначалось стандартизовано, з використанням відвалідованих засобів (CBCL - Achenbach Контрольний список дитячої поведінки). Однак ті, хто приймав препарат у довгострокових відкритих дослідженнях, не відзначали погіршення у їхніх поведінкових і емоційних функціях, зокрема показники агресивної поведінки були не гірші ніж базові.

Перелік побічних реакцій.

Побічні реакції, про які повідомлялося в клінічних дослідженнях (стосовно дорослих, підлітків дітей і немовлят віком від 1 місяця) і протягом пост-маркетингового періоду, зазначені в наступній таблиці по системі класифікації органів і систем з визначенням їх частоти. Частота визначається таким чином: дуже часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$ до $<1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$ до $<1/100$); рідко ($\geq 1/10000$ до $<1/1000$) і дуже рідко ($<1/10000$).

Інфекції та інвазії: дуже часто - назофарингіт; рідко – інфекції.

Розлади з боку кровоносної та лімфатичної систем: нечасто - тромбоцитопенія, лейкопенія; рідко - нейтропенія, панцитопенія, агранулоцитоз.

Розлади з боку імунної системи: рідко - реакція на лікарський засіб з еозинофілією та синдромом гіперчутливості до лікарського засобу (PRESS - синдром).

Розлади харчування та обміну речовин: часто - анорексія; нечасто - збільшення або зменшення маси тіла; рідко - гіпонатріємія.

Психічні розлади: часто - депресія, ворожість/агресивність, тривожність, безсоння, нервозність/дратівливість; нечасто - спроби самогубства, суїцидальні думки, психотичні розлади, аномальна поведінка, галюцинації, гнів, сплутаність свідомості, панічні атаки, емоційна лабільність/зміни настрою, збудження; рідко - суїцид, розлади особистості, аномальне мислення.

Розлади з боку нервової системи: дуже часто - сонливість, головний біль; часто - судоми, порушення рівноваги, запаморочення, летаргія, тремор; нечасто - амнезія, порушення пам'яті, атаксія, порушення координації, парестезія, розлади уваги; рідко - гіперкінезія, дискінезія, хореоатетоз.

Розлади з боку органів зору: нечасто - диплопія, розмитість зору.

Розлади з боку органів слуху та рівноваги: часто - вертиго.

Розлади з боку органів дихання, грудної клітки та середостіння: часто - кашель.

Шлунково-кишкові розлади: часто - діарея, диспепсія, нудота, блювання, біль в животі; рідко - панкреатит.

Гепатобіліарні розлади: нечасто - аномальні результати печінкових проб; рідко - гепатит, печінкова недостатність.

Розлади з боку шкіри та підшкірної клітковини: часто - висипання; нечасто - екзема, свербіж, алопеція; рідко - токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса-Джонсона, мультиформна еритема.

Розлади з боку скелетної мускулатури та сполучної тканини: нечасто - міалгія, м'язова слабкість.

Загальні розлади та розлади у місці введення: часто - астенія/стомлюваність.

Травми, отруєння та процедурні ускладнення: нечасто – травми.

Опис окремих побічних реакцій.

Ризик анорексії зростає при одночасному застосуванні леветирацетаму з топірамом. При проявах алопеції у деяких випадках відзначалося відновлення волоссяного покриву після припинення застосування леветирацетаму.

При проявах панцитопенії у деяких випадках спостерігалось пригнічення кісткового мозку.

Можливі прояви алергічних реакцій на леветирацетам або допоміжні речовини, що містять у препараті.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °C. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 10 таблеток у блістері; № 30 (10 x 3) або № 60 (10 x 6) у картонній пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Заявник.

ЮСБ Фарма С.А., Бельгія /

UCB Pharma S.A., Belgium.

Місцезнаходження заявника.

Алле де ля Решерш 60, В-1070 Брюссель, Бельгія /

Allée de la Recherche 60, В-1070 Bruxelles, Belgium

Виробник.

ЮСБ Фарма С.А., Бельгія /

UCB Pharma S.A., Belgium.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Чемін дю Форієст, В-1420 Браїне-л'Аллеуд, Бельгія /

Chemin du Foriest, В-1420 Braine-l'Alleud, Belgium.