

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного препарата

Кеппра®

торговое наименование лекарственного препарата

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

лекарственная форма, дозировка

ЮСБ Фарма СА, Бельгия

наименование производителя, страна

Изменение № 1

Дата внесения Изменения « ____ » _____ 20 ____ г.

Старая редакция	Новая редакция
Побочное действие Представленный ниже профиль нежелательных явлений основан на анализе результатов плацебо-контролируемых исследований, а также опыте пострегистрационного применения леветирацетама. Самые частые нежелательные реакции были назофарингит, сонливость, головная боль, утомляемость и головокружение. Профиль безопасности леветирацетама в целом сходен для различных возрастных групп взрослых и детей. Нежелательные реакции перечислены ниже по системам и органам и частоте возникновения: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); редко ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) и очень редко ($< 1/10\ 000$).	Побочное действие Представленный ниже профиль нежелательных явлений основан на анализе результатов плацебо-контролируемых исследований, а также опыте пострегистрационного применения леветирацетама. Самые частые нежелательные реакции были назофарингит, сонливость, головная боль, утомляемость и головокружение. Профиль безопасности леветирацетама в целом сходен для различных возрастных групп взрослых и детей. Нежелательные реакции перечислены ниже по системам и органам и частоте возникновения: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); редко ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) и очень редко ($< 1/10\ 000$).

Старая редакция	Новая редакция
<u>Инфекционные и паразитарные заболевания</u> <i>Очень часто:</i> назофарингит <i>Редко:</i> инфекции <u>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</u> <i>Нечасто:</i> тромбоцитопения, лейкопения <i>Редко:</i> панцитопения, агранулоцитоз, нейтропения <u>Нарушения со стороны иммунной системы</u> <i>Редко:</i> лекарственная реакция с эозинофилией и системными проявлениями (DRESS-синдром), гиперчувствительность (включая ангионевротический отек и анафилаксию) <u>Нарушения со стороны обмена веществ и питания</u> <i>Часто:</i> анорексия <i>Нечасто:</i> увеличение массы тела, снижение массы тела <i>Редко:</i> гипонатриемия <u>Нарушения психики</u> <i>Часто:</i> депрессия, враждебность/агрессивность, тревога, бессонница, нервозность/раздражительность <i>Нечасто:</i> попытки суицида, суицидальные намерения, психотические расстройства, поведенческие расстройства, галлюцинации, гневливость, спутанность сознания, эмоциональная лабильность/переменчивость настроения, возбуждение, панические атаки.	<u>Инфекционные и паразитарные заболевания</u> <i>Очень часто:</i> назофарингит <i>Редко:</i> инфекции <u>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</u> <i>Нечасто:</i> тромбоцитопения, лейкопения <i>Редко:</i> панцитопения, агранулоцитоз, нейтропения <u>Нарушения со стороны иммунной системы</u> <i>Редко:</i> лекарственная реакция с эозинофилией и системными проявлениями (DRESS-синдром), гиперчувствительность (включая ангионевротический отек и анафилаксию) <u>Нарушения со стороны обмена веществ и питания</u> <i>Часто:</i> анорексия <i>Нечасто:</i> увеличение массы тела, снижение массы тела <i>Редко:</i> гипонатриемия <u>Нарушения психики</u> <i>Часто:</i> депрессия, враждебность/агрессивность, тревога, бессонница, нервозность/раздражительность <i>Нечасто:</i> попытки суицида, суицидальные намерения, психотические расстройства, поведенческие расстройства, галлюцинации, гневливость, спутанность

Старая редакция	Новая редакция
<i>Редко:</i> суицид, расстройство личности, нарушение мышления, бред <u>Нарушения со стороны нервной системы:</u> <i>Очень часто:</i> сонливость, головная боль <i>Часто:</i> судороги, нарушение равновесия, головокружение, летаргия, тремор <i>Нечасто:</i> амнезия, ухудшение памяти, нарушение координации/атаксия, парестезии, снижение концентрации внимания <i>Редко:</i> хореоатетоз, дискинезия, гиперкинезия, нарушение походки, энцефалопатия, аггравация судорог <u>Нарушения со стороны органа зрения:</u> <i>Нечасто:</i> диплопия, нечеткость зрения <u>Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения:</u> <i>Часто:</i> вертиго <u>Нарушения со стороны сердца</u> <i>Редко:</i> Удлиненный интервал QT на электрокардиограмме <u>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:</u> <i>Часто:</i> кашель <u>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:</u> <i>Часто:</i> боль в животе, диарея, диспепсия, рвота, тошнота <i>Редко:</i> панкреатит <u>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:</u> <i>Нечасто:</i> изменение функциональных проб печени	сознания, эмоциональная лабильность/переменчивость настроения, возбуждение, панические атаки. <i>Редко:</i> суицид, расстройство личности, нарушение мышления, бред, обсессивно-компульсивное расстройство <u>Нарушения со стороны нервной системы:</u> <i>Очень часто:</i> сонливость, головная боль <i>Часто:</i> судороги, нарушение равновесия, головокружение, летаргия, тремор <i>Нечасто:</i> амнезия, ухудшение памяти, нарушение координации/атаксия, парестезии, снижение концентрации внимания <i>Редко:</i> хореоатетоз, дискинезия, гиперкинезия, нарушение походки, энцефалопатия, аггравация судорог, злокачественный нейрорептический синдром <u>Нарушения со стороны органа зрения:</u> <i>Нечасто:</i> диплопия, нечеткость зрения <u>Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения:</u> <i>Часто:</i> вертиго <u>Нарушения со стороны сердца</u> <i>Редко:</i> Удлиненный интервал QT на электрокардиограмме

Старая редакция	Новая редакция
<i>Редко:</i> печеночная недостаточность, гепатит <u>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:</u> <i>Редко:</i> острая почечная недостаточность <u>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:</u> <i>Часто:</i> сыпь <i>Нечасто:</i> алопеция, экзема, зуд <i>Редко:</i> токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, многоформная эритема <u>Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани:</u> <i>Нечасто:</i> мышечная слабость, миалгия <i>Редко:</i> рабдомиолиз и увеличение уровня креатинфосфокиназы в крови <u>Общие расстройства:</u> <i>Часто:</i> астения/усталость <u>Травмы, интоксикации и осложнения манипуляций:</u> <i>Нечасто:</i> случайные повреждения <u>Описание отдельных нежелательных реакций</u> Риск анорексии выше при одновременном применении леветирацетама и топирамата. В ряде случаев наблюдалось восстановление волосяного покрова после отмены леветирацетама. В некоторых случаях панцитопении регистрировалось угнетение костного мозга. Распространенность рабдомиолиза и увеличения уровня креатинфосфокиназы в	<u>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:</u> <i>Часто:</i> кашель <u>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:</u> <i>Часто:</i> боль в животе, диарея, диспепсия, рвота, тошнота <i>Редко:</i> панкреатит <u>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:</u> <i>Нечасто:</i> изменение функциональных проб печени <i>Редко:</i> печеночная недостаточность, гепатит <u>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:</u> <i>Редко:</i> острая почечная недостаточность <u>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:</u> <i>Часто:</i> сыпь <i>Нечасто:</i> алопеция, экзема, зуд <i>Редко:</i> токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, многоформная эритема <u>Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани:</u> <i>Нечасто:</i> мышечная слабость, миалгия

Старая редакция	Новая редакция
крови существенно выше у пациентов из Японии, по сравнению с представителями других национальностей. Случаи энцефалопатии обычно возникали в начале лечения (от нескольких дней до нескольких месяцев) и были обратимыми после прекращения лечения. <u>Дети</u> Профиль безопасности у детей в плацебо-контролируемых клинических исследованиях был сопоставим с профилем безопасности леветирацетама у взрослых. У детей и подростков в возрасте от 4 до 16 лет чаще регистрировались следующие нежелательные реакции: рвота (очень часто, 11,2%), возбуждение (часто, 3,4%), переменчивость настроения (часто, 2,1%), эмоциональная лабильность (часто, 1,7%), агрессивность (часто, 8,2%), поведенческие расстройства (часто, 5,6%) и летаргия (часто, 3,9%). У детей в возрасте от 1 месяца до 4 лет чаще регистрировали следующие нежелательные реакции: раздражительность (очень часто, 11,7%) и нарушение координации (часто, 3,3%). В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, целью которого было показать, что препарат по безопасности не уступает плацебо, оценивались когнитивные и нейропсихологические эффекты препарата Кеппра у детей от 4 до 16 лет с парциальными приступами. По	<i>Редко:</i> рабдомиолиз и увеличение уровня креатинфосфокиназы в крови <u>Общие расстройства:</u> <i>Часто:</i> астения/усталость <u>Травмы, интоксикации и осложнения манипуляций:</u> <i>Нечасто:</i> случайные повреждения <u>Описание отдельных нежелательных реакций</u> Риск анорексии выше при одновременном применении леветирацетама и топирамата. В ряде случаев наблюдалось восстановление волосяного покрова после отмены леветирацетама. В пострегистрационной практике наблюдались редкие случаи развития обсессивно-компульсивных расстройств (ОКР) у пациентов с сопутствующим ОКР или психическими расстройствами в анамнезе. В некоторых случаях панцитопении регистрировалось угнетение костного мозга. Распространенность рабдомиолиза и увеличения уровня креатинфосфокиназы в крови, а также злокачественного нейрорепитического синдрома существенно выше у пациентов из Японии, по сравнению с представителями других национальностей. Случаи энцефалопатии обычно возникали в начале лечения (от нескольких дней до

Старая редакция	Новая редакция
результатам исследования было сделано заключение, что препарат Кеппра не отличался от плацебо (не уступал ему) в отношении изменений суммы баллов по разделам «Внимание и Память» и «Комбинированный Скрининг Памяти» шкалы Лейтер-Р (Leiter-R) у пациентов, прошедших исследование в соответствии с протоколом, по сравнению с исходным визитом. В результате анализа поведенческого и эмоционального статуса при помощи прошедшего валидацию инструмента - опросника Аченбаха (Achenbach) - было выявлено агрессивное поведение в группе пациентов, принимающих препарат Кеппра. Однако пациенты, принимавшие препарат Кеппра в ходе долгосрочного наблюдения в открытой фазе исследования, не демонстрировали ухудшения поведенческого и эмоционального статуса, в частности, показатели агрессивного поведения не ухудшались по сравнению с исходным уровнем.	нескольких месяцев) и были обратимыми после прекращения лечения. <u>Дети</u> Профиль безопасности у детей в плацебо-контролируемых клинических исследованиях был сопоставим с профилем безопасности леветирацетама у взрослых. У детей и подростков в возрасте от 4 до 16 лет чаще регистрировались следующие нежелательные реакции: рвота (очень часто, 11,2%), возбуждение (часто, 3,4%), переменчивость настроения (часто, 2,1%), эмоциональная лабильность (часто, 1,7%), агрессивность (часто, 8,2%), поведенческие расстройства (часто, 5,6%) и летаргия (часто, 3,9%). У детей в возрасте от 1 месяца до 4 лет чаще регистрировали следующие нежелательные реакции: раздражительность (очень часто, 11,7%) и нарушение координации (часто, 3,3%). В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, целью которого было показать, что препарат по безопасности не уступает плацебо, оценивались когнитивные и нейропсихологические эффекты препарата Кеппра у детей от 4 до 16 лет с парциальными приступами. По результатам исследования было сделано заключение, что препарат Кеппра не отличался от плацебо (не уступал ему) в отношении изменений суммы баллов по разделам «Внимание и Память» и

Старая редакция	Новая редакция
	«Комбинированный Скрининг Памяти» шкалы Лейтер-Р (Leiter-R) у пациентов, прошедших исследование в соответствии с протоколом, по сравнению с исходным визитом. В результате анализа поведенческого и эмоционального статуса при помощи прошедшего валидацию инструмента - опросника Аченбаха (Achenbach) - было выявлено агрессивное поведение в группе пациентов, принимающих препарат Кеппра. Однако пациенты, принимавшие препарат Кеппра в ходе долгосрочного наблюдения в открытой фазе исследования, не демонстрировали ухудшения поведенческого и эмоционального статуса, в частности, показатели агрессивного поведения не ухудшались по сравнению с исходным уровнем.
Особые указания <u>Нарушение функции почек</u> Пациентам с заболеваниями почек и декомпенсированными заболеваниями печени рекомендуется исследование функции почек перед началом лечения. При нарушении функции почек может потребоваться коррекция дозы. <u>Количество форменных элементов крови</u> Случаи уменьшения количества форменных элементов крови (нейтропения, агранулоцитоз, лейкопения, тромбоцитопения и панцитопения) были описаны в связи с применением	Особые указания <u>Нарушение функции почек</u> Пациентам с заболеваниями почек и декомпенсированными заболеваниями печени рекомендуется исследование функции почек перед началом лечения. При нарушении функции почек может потребоваться коррекция дозы. <u>Количество форменных элементов крови</u> Случаи уменьшения количества форменных элементов крови (нейтропения, агранулоцитоз, лейкопения, тромбоцитопения и панцитопения) были

Старая редакция	Новая редакция
леветирацитама. Анализ крови, с подсчетом форменных элементов крови, рекомендован пациентам, у которых возникает сильная слабость, гипертермия, рецидивирующие инфекции или нарушения свертывания крови. <u>Суицид</u> При лечении противозепилептическими средствами, в частности леветирацетамом, поступали сообщения о завершенных суицидах, суицидальных попытках, суицидальном мышлении и поведении. В метаанализе рандомизированных плацебо-контролируемых исследований противозепилептических средств было выявлено небольшое повышение риска развития суицидального мышления и поведения. Механизм повышения риска не известен. Таким образом, при лечении леветирацетамом следует осуществлять контроль за признаками депрессии и (или) суицидального мышления и поведения и при необходимости проводить надлежащее лечение. Пациентов (и их опекунов) необходимо предупредить о том, что в случае появления признаков депрессии и (или) суицидального мышления или поведения, им следует обратиться к врачу. <u>Ненормальное и агрессивное поведение</u> Леветирацетам может вызывать психотические симптомы и поведенческие нарушения, включая раздражительность и	описаны в связи с применением леветирацитама. Анализ крови, с подсчетом форменных элементов крови, рекомендован пациентам, у которых возникает сильная слабость, гипертермия, рецидивирующие инфекции или нарушения свертывания крови. <u>Суицид</u> При лечении противозепилептическими средствами, в частности леветирацетамом, поступали сообщения о завершенных суицидах, суицидальных попытках, суицидальном мышлении и поведении. В метаанализе рандомизированных плацебо-контролируемых исследований противозепилептических средств было выявлено небольшое повышение риска развития суицидального мышления и поведения. Механизм повышения риска не известен. Таким образом, при лечении леветирацетамом следует осуществлять контроль за признаками депрессии и (или) суицидального мышления и поведения и при необходимости проводить надлежащее лечение. Пациентов (и их опекунов) необходимо предупредить о том, что в случае появления признаков депрессии и (или) суицидального мышления или поведения, им следует обратиться к врачу.

Старая редакция	Новая редакция
агрессивность. Пациенты, получающие леветирацетам, должны регулярно наблюдаться на предмет выявления развития определенных психиатрических признаков, указывающих на важные изменения настроения и/или личности. Если такое поведение замечено, следует рассмотреть потенциальную адаптацию к лечению или его постепенное прекращение. Если рассматривается прекращение терапии леветирацетамом, пожалуйста, обратитесь к разделу «Способ применения и дозы». <u>Нарастание выраженности судорог</u> Как и другие противоэпилептические препараты, леветирацетам в редких случаях может увеличивать частоту или тяжесть приступов. Об этом парадоксальном эффекте чаще всего сообщалось в течение первого месяца после начала приема леветирацетама или увеличения дозы, и он был обратимым после отмены препарата или снижения дозы. Пациентам следует немедленно проконсультироваться со своим врачом в случае ухудшения течения заболевания. <u>Удлинение интервала QT на электрокардиограмме</u> В рамках пострегистрационного наблюдения наблюдались редкие случаи удлинения интервала QT на ЭКГ. Леветирацетам следует применять с	<u>Ненормальное и агрессивное поведение</u> Леветирацетам может вызывать психотические симптомы и поведенческие нарушения, включая раздражительность и агрессивность. Пациенты, получающие леветирацетам, должны регулярно наблюдаться на предмет выявления развития определенных психиатрических признаков, указывающих на важные изменения настроения и/или личности. Если такое поведение замечено, следует рассмотреть потенциальную адаптацию к лечению или его постепенное прекращение. Если рассматривается прекращение терапии леветирацетамом, пожалуйста, обратитесь к разделу «Способ применения и дозы». <u>Нарастание выраженности судорог</u> Как и другие противоэпилептические препараты, леветирацетам в редких случаях может увеличивать частоту или тяжесть приступов. Об этом парадоксальном эффекте чаще всего сообщалось в течение первого месяца после начала приема леветирацетама или увеличения дозы, и он был обратимым после отмены препарата или снижения дозы. Пациентам следует немедленно проконсультироваться со своим врачом в случае ухудшения течения заболевания. Сообщалось о недостаточной эффективности или ухудшении течения судорожных припадков у пациентов с

Старая редакция	Новая редакция
осторожностью у пациентов с удлинением скорректированного интервала QT или с уже имеющимся соответствующим заболеванием сердца, а также одновременно с препаратами, влияющими на скорректированный интервал QT.	эпилепсией, связанной с мутациями альфа-субъединицы потенциалзависимых натриевых каналов 8 типа (SCN8A).
<u>Педиатрическая популяция</u> Имеющиеся данные о применении леветирацетама у детей указывают на отсутствие влияния данного препарата на рост и половое созревание. Тем не менее, долгосрочные эффекты на способность к обучению, умственные способности, рост, эндокринную функцию, половое созревание и детородный потенциал детей остаются неизвестными.	<u>Удлинение интервала QT на электрокардиограмме</u> В рамках пострегистрационного наблюдения наблюдались редкие случаи удлинения интервала QT на ЭКГ. Леветирацетам следует применять с осторожностью у пациентов с удлинением скорректированного интервала QT или с уже имеющимся соответствующим заболеванием сердца, а также одновременно с препаратами, влияющими на скорректированный интервал QT.
	<u>Педиатрическая популяция</u> Имеющиеся данные о применении леветирацетама у детей указывают на отсутствие влияния данного препарата на рост и половое созревание. Тем не менее, долгосрочные эффекты на способность к обучению, умственные способности, рост, эндокринную функцию, половое созревание и детородный потенциал детей остаются неизвестными.

Менеджер по регистрации



Н.Е. Тюрин