

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного препарата

Кеппра®

торговое наименование лекарственного препарата

Раствор для приема внутрь 100 мг/мл

лекарственная форма, дозировка

НекстФарма САС, Франция

наименование производителя, страна

Изменение № 1

Дата внесения Изменения « ____ » _____ 20 ____ г.

Старая редакция		Новая редакция			
<p>Побочное действие</p> <p>Представленный ниже профиль нежелательных явлений основан на анализе результатов плацебо-контролируемых исследований, а также опыте постмаркетингового 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.</p> <p>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 ($< 1/10\ 000$).</p>		<p>Побочное действие</p> <p>Представленный ниже профиль нежелательных явлений основан на анализе результатов плацебо-контролируемых исследований, а также опыте постмаркетингового 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.</p> <p>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 ($< 1/10\ 000$).</p>			
MedDRA	Категория частоты				
	Очень частые	Частые	Нечастые	Редкие	
Инфекционные и паразитарные заболевания	Назофарингит			Инфекции	
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы			Тромбоцитопения, лейкопения	Панцитопения, агранулоцитоз, нейтропения	
Нарушения				Лекарственн	
		<p>Инфекционные и паразитарные заболевания</p> <p><i>Очень часто:</i> назофарингит</p> <p><i>Редко:</i> инфекции</p> <p>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</p> <p><i>Нечасто:</i> тромбоцитопения, лейкопения</p> <p><i>Редко:</i> панцитопения, агранулоцитоз, нейтропения</p>			

Старая редакция					Новая редакция
со стороны иммунной системы				ая реакция с эозинофилией и системными проявлениями (DRESS-синдром), гиперчувствительность (включая ангионевротический отек и анафилаксию)	<p><u>Нарушения со стороны иммунной системы</u></p> <p><i>Редко:</i> лекарственная реакция с эозинофилией и системными проявлениями (<i>DRESS</i>-синдром), гиперчувствительность (включая ангионевротический отек и анафилаксию)</p>
Нарушения со стороны обмена веществ и питания		Анорексия	Снижение массы тела, увеличение массы тела	Гипонатриемия	<p><u>Нарушения со стороны обмена веществ и питания</u></p> <p><i>Часто:</i> анорексия</p> <p><i>Нечасто:</i> увеличение массы тела, снижение массы тела</p> <p><i>Редко:</i> гипонатриемия</p>
Нарушения психики		Депрессия, враждебность/агрессивность, тревога, бессонница, Нервозность/раздражительность	Попытки суицида, суицидальные намерения, психотическое расстройство, поведенческое расстройство, галлюцинации, гневливость, спутанность сознания, эмоциональная лабильность/переменчивость настроения, возбуждение, панические атаки	Суицид, расстройство личности, нарушение мышления, бред	<p><u>Нарушения психики</u></p> <p><i>Часто:</i> депрессия, враждебность/агрессивность, тревога, бессонница, нервозность/раздражительность</p> <p><i>Нечасто:</i> попытки суицида, суицидальные намерения, психотические расстройства, поведенческие расстройства, галлюцинации, гневливость, спутанность сознания, эмоциональная лабильность/переменчивость настроения, возбуждение, панические атаки.</p> <p><i>Редко:</i> суицид, расстройство личности, нарушение мышления, бред, обсессивно-компульсивное расстройство</p>
Нарушения со стороны нервной системы	Сонливость, головная боль	Судороги, нарушение равновесия, головокружение, летаргия, тремор	Амнезия, ухудшение памяти, нарушение координации/атаксия, парестезии, снижение концентрации внимания	Хореоатетоз, дискинезия, гиперкинезия, нарушение походки, энцефалопатия, аггравация судорог	<p><u>Нарушения со стороны нервной системы:</u></p> <p><i>Очень часто:</i> сонливость, головная боль</p> <p><i>Часто:</i> судороги, нарушение равновесия, головокружение, летаргия, тремор</p> <p><i>Нечасто:</i> амнезия, ухудшение памяти, нарушение координации/атаксия, парестезии, снижение концентрации внимания</p> <p><i>Редко:</i> хореоатетоз, дискинезия, гиперкинезия, нарушение походки, энцефалопатия, аггравация судорог, злокачественный нейролептический синдром</p>
Нарушения со стороны органа			Диплопия, нечеткость зрения		<p><u>Нарушения со стороны органа зрения:</u></p> <p><i>Нечасто:</i> диплопия, нечеткость зрения</p>

Старая редакция				Новая редакция
зрения				
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения		Вертиго		<p><u>Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения:</u></p> <p><i>Часто:</i> вертиго</p>
Нарушения со стороны сердца				<p><u>Нарушения со стороны сердца</u></p> <p><i>Редко:</i> Удлиненный интервал QT на электрокардиограмме</p>
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения		Кашель		<p><u>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:</u></p> <p><i>Часто:</i> кашель</p>
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта		Боль в животе, диарея, диспепсия, рвота, тошнота		<p><u>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:</u></p> <p><i>Часто:</i> боль в животе, диарея, диспепсия, рвота, тошнота</p>
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей			Изменения функциональных проб печени	<p>Печеночная недостаточность, гепатит</p> <p><i>Редко:</i> панкреатит</p>
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей				<p><u>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:</u></p> <p><i>Нечасто:</i> изменение функциональных проб печени</p>
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		Сыпь	Алопеция, экзема, зуд	<p><i>Редко:</i> печеночная недостаточность, гепатит</p> <p><u>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:</u></p> <p><i>Редко:</i> острая почечная недостаточность</p>
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани			Миалгия, мышечная слабость	<p><u>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:</u></p> <p><i>Часто:</i> сыпь</p> <p><i>Нечасто:</i> алопеция, экзема, зуд</p>
Общие расстройства и нарушения в месте введения		Астения/усталость		<p><i>Редко:</i> токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, многоформная эритема</p>
Травмы, интоксикации			Случайные повреждения	<p><u>Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани:</u></p>

Старая редакция					Новая редакция
осложнения манипуляци й					<i>Нечасто:</i> мышечная слабость, миалгия
<u>Описание отдельных нежелательных реакций</u>					<i>Редко:</i> рабдомиолиз и увеличение уровня креатинфосфокиназы в крови
Риск анорексии выше при одновременном применении леветирацетама и топирамата.					<u>Общие расстройства:</u>
В ряде случаев наблюдалось восстановление волосяного покрова после отмены леветирацетама. В некоторых случаях панцитопении регистрировалось угнетение костного мозга.					<i>Часто:</i> астения/усталость
Распространенность рабдомиолиза и увеличения уровня креатинфосфокиназы в крови существенно выше у пациентов из Японии, по сравнению с представителями других национальностей.					<u>Травмы, интоксикации и осложнения манипуляций:</u>
Случаи энцефалопатии обычно возникали в начале лечения (от нескольких дней до нескольких месяцев) и были обратимыми после прекращения лечения.					<i>Нечасто:</i> случайные повреждения
<u>Дети</u>					<u>Описание отдельных нежелательных реакций</u>
В плацебо-контролируемых и открытых расширенных исследованиях лечение леветирацетамом получали 190 пациентов в возрасте от 1 месяца до 4 лет. Шестьдесят из них получали леветирацетам в плацебо-контролируемых исследованиях. В плацебо-контролируемых и открытых расширенных исследованиях лечение леветирацетамом получили 645 пациентов в возрасте от 4 до 16 лет. 233 из них получали леветирацетам в плацебо-контролируемых исследованиях. Данные для обеих возрастных групп дополнены результатами применения леветирацетама в пострегистрационный период.					Риск анорексии выше при одновременном применении леветирацетама и топирамата.
Кроме того, в пострегистрационном исследовании безопасности леветирацетам получал 101 грудной ребенок в возрасте младше 12 месяцев. Не было выявлено никаких новых угроз со стороны безопасности, связанных с применением леветирацетама у грудных детей с эпилепсией в возрасте младше 12 месяцев.					В ряде случаев наблюдалось восстановление волосяного покрова после отмены леветирацетама.
Профиль безопасности леветирацетама в целом сопоставим для разных возрастных групп и утвержденных показаний к применению при эпилепсии. Профиль безопасности у детей в плацебо-контролируемых клинических исследованиях был сопоставим с профилем безопасности леветирацетама у взрослых, за					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 нейрорептического синдрома 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>
					В плацебо-контролируемых и открытых расширенных исследованиях лечение леветирацетамом получали 190 пациентов в возрасте от 1 месяца до 4 лет. Шестьдесят из них получали леветирацетам в плацебо-контролируемых исследованиях. В плацебо-контролируемых и открытых расширенных исследованиях лечение леветирацетамом получили 645 пациентов

Старая редакция

исключением отклонений поведения и психических нарушений, которые чаще наблюдались у детей, чем у взрослых. У детей и подростков в возрасте от 4 до 16 лет по сравнению с другими возрастными группами и профилем безопасности в целом 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 по сравнению с другими возрастными группами и профилем безопасности в целом чаще регистрировали следующие нежелательные реакции: раздражительность (очень часто, 11,7%) и нарушение координации (часто, 3,3%).

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, по оценке профиля безопасности у детей оценивались когнитивные и нейропсихологические эффекты препарата Кеппра® у детей в возрасте 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 «Комбинированный Скрининг Памяти» шкалы Лейтер-Р (Leiter-R) у пациентов, прошедших исследование в соответствии с протоколом.

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.

в возрасте от 4 до 16 лет. 233 из них получали леветирацетам в плацебо-контролируемых исследованиях. Данные для обеих возрастных групп дополнены результатами применения леветирацетама в пострегистрационный период.

Кроме того, в пострегистрационном исследовании безопасности леветирацетам получал 101 грудной ребенок в возрасте младше 12 месяцев. Не было выявлено никаких новых угроз со стороны безопасности, связанных с применением леветирацетама у грудных детей с эпилепсией в возрасте младше 12 месяцев.

Профиль безопасности леветирацетама в целом сопоставим для разных возрастных групп и утвержденных показаний к применению при эпилепсии. Профиль безопасности у детей в плацебо-контролируемых клинических исследованиях был сопоставим с профилем безопасности леветирацетама у взрослых, за исключением отклонений поведения и психических нарушений, которые чаще наблюдались у детей, чем у взрослых. У детей и подростков в возрасте от 4 до 16 лет по сравнению с другими возрастными группами и профилем безопасности в целом 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 по сравнению с другими возрастными группами и профилем безопасности в целом чаще регистрировали следующие нежелательные реакции: раздражительность (очень часто, 11,7%) и нарушение координации (часто, 3,3%).

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, по оценке профиля безопасности у детей оценивались когнитивные и нейропсихологические эффекты препарата Кеппра® у детей в возрасте 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

Старая редакция	Новая редакция
	<p>Память» и «Комбинированный Скрининг Памяти» шкалы Лейтер–Р (Leiter-R) у пациентов, прошедших исследование в соответствии с протоколом.</p> <p>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.</p>
<p>Особые указания</p> <p><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.</p> <p><u>Количество форменных элементов крови</u> Случаи уменьшения количества форменных элементов крови (нейтропения, агранулоцитоз, лейкопения, тромбоцитопения и панцитопения) были описаны в связи с применением леветирацетама. Анализ крови, с подсчетом форменных элементов, рекомендован пациентам, у которых возникает сильная слабость, гипертермия, рецидивирующие инфекции или нарушения свертывания крови.</p> <p><u>Острое поражение почек</u> В очень редких случаях применение леветирацетама сопровождалось острым поражением почек, развивающаяся начиная от нескольких дней до нескольких месяцев.</p> <p><u>Суицид</u> При лечении противоэпилептическими средствами, в частности леветирацетамом, поступали сообщения о завершенных суицидах, суицидальных попытках, суицидальном мышлении и поведении. В метаанализе рандомизированных плацебо-контролируемых исследований противоэпилептических средств было выявлено</p>	<p>Особые указания</p> <p><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.</p> <p><u>Количество форменных элементов крови</u> Случаи уменьшения количества форменных элементов крови (нейтропения, агранулоцитоз, лейкопения, тромбоцитопения и панцитопения) были описаны в связи с применением леветирацетама. Анализ крови, с подсчетом форменных элементов, рекомендован пациентам, у которых возникает сильная слабость, гипертермия, рецидивирующие инфекции или нарушения свертывания крови.</p> <p><u>Острое поражение почек</u> В очень редких случаях применение леветирацетама сопровождалось острым поражением почек, развивающаяся начиная от нескольких дней до нескольких месяцев.</p> <p><u>Суицид</u> При лечении противоэпилептическими средствами, в частности леветирацетамом, поступали сообщения о завершенных суицидах, суицидальных попытках, суицидальном мышлении и поведении. В метаанализе рандомизированных плацебо-контролируемых исследований противоэпилептических средств было</p>

Старая редакция	Новая редакция
<p>небольшое повышение риска развития суицидального мышления и поведения. Механизм повышения риска не известен.</p> <p>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.</p> <p><u>Ненормальное и агрессивное поведение</u></p> <p>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.</p> <p><u>Нарастание выраженности судорог</u></p> <p>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.</p> <p><u>Удлинение интервала QT на электрокардиограмме</u></p> <p>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.</p>	<p>выявлено небольшое повышение риска развития суицидального мышления и поведения. Механизм повышения риска не известен.</p> <p>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.</p> <p><u>Ненормальное и агрессивное поведение</u></p> <p>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.</p> <p><u>Нарастание выраженности судорог</u></p> <p>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 эпилепсией, связанной с мутациями альфа-субъединицы потенциалзависимых натриевых каналов 8 типа (SCN8A).</p> <p><u>Удлинение интервала QT на электрокардиограмме</u></p> <p>В рамках пострегистрационного наблюдения наблюдались редкие случаи удлинения</p>

Старая редакция	Новая редакция
<p><u>Дети</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.</p> <p><u>Вспомогательные вещества</u> Препарат содержит 0,83 ммоль (или 19 мг) натрия на одну ампулу. Это следует учитывать пациентам, находящимся на диете с ограничением натрия.</p>	<p>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.</p> <p><u>Дети</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.</p> <p><u>Вспомогательные вещества</u> Препарат содержит 0,83 ммоль (или 19 мг) натрия на одну ампулу. Это следует учитывать пациентам, находящимся на диете с ограничением натрия.</p>

Менеджер по регистрации



Н.Е. Тюрин