

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ноепикс 250 mg филмирани таблетки  
Noepix 250 mg film-coated tablets

Ноепикс 500 mg филмирани таблетки  
Noepix 500 mg film-coated tablets

Ноепикс 750 mg филмирани таблетки  
Noepix 750 mg film-coated tablets

Ноепикс 1 000 mg филмирани таблетки  
Noepix 1 000 mg film-coated tablets

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение I	
Към Рег. №	20110621/22 / 2025-0131 / 20110624
Разрешение №	70970-3 / 16-01-2026
BG/MA/MP	/
Добро наименование №	/

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Ноепикс 250 mg филмирани таблетки  
Всяка филмирана таблетка съдържа 250 mg леветирацетам (levetiracetam).

Ноепикс 500 mg филмирани таблетки  
Всяка филмирана таблетка съдържа 500 mg леветирацетам (levetiracetam).

Ноепикс 750 mg филмирани таблетки  
Всяка филмирана таблетка съдържа 750 mg леветирацетам (levetiracetam).  
Помощно вещество с известно действие:  
Всяка филмирана таблетка съдържа 0,16 mg сънсет жълто (E110)

Ноепикс 1 000 mg филмирани таблетки  
Всяка филмирана таблетка съдържа 1 000 mg леветирацетам (levetiracetam).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Ноепикс 250 mg филмирани таблетки:  
Елипсовидни, светлосини, с размери 13,6 x 6,4 mm, маркирани с "L" от едната страна и "250" от другата страна.

Ноепикс 500 mg филмирани таблетки:  
Елипсовидни, жълти, с размери 17,1 x 8,1 mm, маркирани с "L" от едната страна и "500" от другата страна.

Ноепикс 750 mg филмирани таблетки:  
Елипсовидни, оранжеви, с размери 19,0 x 9,3 mm, маркирани с "L" от едната страна и "750" от другата страна.



### Ноепикс 1 000 mg филмирани таблетки:

Елипсовидни, бели, с размери 19,0 x 10,0 mm, маркирани с "L" от едната страна и "1 000" от другата страна.

## **4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**

### **4.1 Терапевтични показания**

Ноепикс е показан за монотерапия при лечението на парциални пристъпи със или без вторична генерализация при възрастни и юноши на 16 и повече години с новодиагностицирана епилепсия.

Ноепикс е показан за допълващо лечение на:

- парциални пристъпи със или без вторична генерализация при възрастни, юноши, деца и кърмачета на 1 месец и повече с епилепсия.
- миоклонични пристъпи при възрастни и юноши на 12 и повече години с ювенилна миоклонична епилепсия.
- първично генерализирани тонично-клонични пристъпи при възрастни и юноши на 12 и повече години с идиопатична генерализирана епилепсия.

### **4.2 Дозировка и начин на приложение**

#### Дозировка

##### *Парциални пристъпи*

Препоръчителната доза за монотерапия (от 16 годишна възраст) и допълващо лечение е същата като посочената по-долу.

##### *Всички показания*

*Възрастни (≥ 18 години) и юноши (12 до 17 години) с тегло 50 kg или повече*

Началната терапевтична доза е 500 mg два пъти дневно. Тази доза може да бъде започната от първия ден на лечението. Въпреки това, може да се започне с по-ниска начална доза от 250 mg два пъти дневно според преценката на лекаря на съотношението необходимост от намаляване на пристъпите спрямо потенциални нежелани ефекти. Тази доза може да се повиши до 500 mg два пъти дневно след две седмици.

В зависимост от клиничния отговор и поносимост, дневната доза може да се повиши до 1 500 mg два пъти дневно. Промяна в дозата, свързана с увеличаване или намаляване, може да се извършва на всеки 2 до 4 седмици с по 250 mg или 500 mg два пъти дневно.

*Юноши (12-17 години) с тегло под 50 kg и деца на възраст от 1 месец нагоре*

Лекарят трябва да предпише най-подходящата лекарствена и дозова форма и концентрация, в зависимост от теглото, възрастта и необходимата доза. Вижте точка *Педиатрична популация* за корекция на дозата в зависимост от теглото.

#### Спиране на лечението

Ако лечението с леветирацетам трябва да се прекрати се препоръчва това да се извърши постепенно (например при възрастни и юноши с тегло над 50 kg: дозата се понижава с 500 mg два пъти дневно на всеки 2 до 4 седмици; при кърмачета над 6 месеца, деца и юноши с тегло под 50 kg: понижаването на дозата не трябва да превишава 10 mg/kg два пъти дневно на всеки две седмици; при кърмачета (под 6 месеца): понижаване на дозата не трябва да превишава 7 mg/kg два пъти дневно, на всеки две седмици).





## Специални популации

### Старческа възраст (на 65 и повече години)

Препоръчва се адаптиране на дозата при пациенти в старческа възраст с нарушена бъбречна функция (вж. по-долу "Бъбречно увреждане").

### Бъбречно увреждане

Дневната доза трябва да се индивидуализира в зависимост от бъбречната функция.

При възрастни пациенти използвайте приложената по-долу таблица за адаптиране на дозата. За прилагане на тази таблица е необходимо да се знае креатининовия клирънс на пациента, изразен в ml/min (CLcr). При възрастни и юноши с тегло над 50 kg CLcr в ml/min може да се определи от серумния креатинин (mg/dl) чрез следната формула:

$$CLcr \text{ (ml/min)} = \frac{[140 - \text{възрастта (години)}] \times \text{теглото (kg)}}{72 \times \text{серумен креатинин (mg/dl)}} \quad (\times 0,85 \text{ при жени})$$

след което CLcr се адаптира спрямо телесната повърхност (BSA) както следва:

$$CLcr \text{ (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = \frac{CLcr \text{ (ml/min)}}{BSA \text{ пациент (m}^2\text{)}} \times 1,73$$

Адаптиране на дозата при възрастни и юноши с тегло над 50 kg с нарушена бъбречна функция:

Група	Креатининов клирънс (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	Доза и честота на прилагане
Нормална	≥ 80	500 до 1 500 mg два пъти дневно
Лека	50-79	500 до 1 000 mg два пъти дневно
Умерена	30-49	250 до 750 mg два пъти дневно
Тежка	< 30	250 до 500 mg два пъти дневно
Пациенти с терминална бъбречна недостатъчност подлежащи на диализа (1)	-	500 до 1 000 mg веднъж дневно (2)

(1) През първия ден от лечението с леветирацетам се препоръчва натоварваща доза от 750 mg

(2) След диализа се препоръчва допълнителна доза от 250 до 500 mg.

При деца с бъбречни увреждания, дозата на леветирацетам трябва да се адаптира въз основа на бъбречната функция, тъй като клирънсът на леветирацетам е свързан с бъбречната функция. Препоръката се основава на проучване при възрастни пациенти с бъбречно увреждане.

За по-малки юноши, деца и кърмачета CLcr може да се определи в ml/min/1,73 m<sup>2</sup> от изчисляването на серумния креатинин (mg/dl) с помощта на следната формула (формула на Schwartz):

$$CLcr \text{ (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = \frac{\text{Височина (cm)} \times ks}{\text{Серумен креатинин (mg/dl)}}$$

ks= 0,45 при доносни кърмачета до 1 годишна възраст; ks= 0,55 при деца под 13 години; ks= 0,7 при юноши от мъжки пол.



Адаптиране на дозата при кърмачета, деца и юноши с тегло под 50 kg с нарушена бъбречна функция:

Група	Креатининов клирънс (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Доза и честота на прилагане <sup>(1)</sup>	
		Кърмачета от 1 до под 6 месеца	Кърмачета от 6 до 23 месеца, деца и юноши с тегло под 50 kg
Нормална	≥ 80	7 до 21 mg/kg два пъти дневно	10 до 30 mg/kg два пъти дневно
Лека	50-79	7 до 14 mg/kg два пъти дневно	10 до 20 mg/kg два пъти дневно
Умерена	30-49	3,5 до 10,5 mg/kg два пъти дневно	5 до 15 mg/kg два пъти дневно
Тежка	< 30	3,5 до 7 mg/kg два пъти дневно	5 до 10 mg/kg два пъти дневно
Пациенти с терминална бъбречна недостатъчност, провеждащи диализа	--	7 до 14 mg/kg веднъж дневно <sup>(2)</sup> <sup>(4)</sup>	10 до 20 mg/kg веднъж дневно <sup>(3)</sup> <sup>(5)</sup>

<sup>(1)</sup> При дози под 250 mg, при дози, които не са кратни на 250 mg, когато препоръчителната доза не може да се постигне с приемането на няколко таблетки и при пациенти, които не могат да преглъщат таблетки трябва да се използва перорален разтвор.

<sup>(2)</sup> Препоръчва се натоварваща доза от 10,5 mg/kg през първия ден на лечение с леветирацетам.

<sup>(3)</sup> Препоръчва се натоварваща доза от 15 mg/kg през първия ден на лечение с леветирацетам.

<sup>(4)</sup> След диализа се препоръчва допълнителна доза от 3,5 до 7 mg/kg.

<sup>(5)</sup> След диализа се препоръчва допълнителна доза от 5 до 10 mg/kg.

#### *Чернодробно увреждане*

При пациенти с лека до умерена степен на чернодробно увреждане не се налага адаптиране на дозата. При пациенти с тежко чернодробно увреждане, стойностите на креатининовия клирънс могат да не дадат реална представа за бъбречната недостатъчност. По тази причина, при креатининов клирънс < 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup> се препоръчва понижаване на дневната поддържаща доза с 50 %.

#### Педиатрична популация

Лекарят трябва да предпише най-подходящата лекарствена и дозова форма, които да съответстват на възрастта, теглото и необходимата доза.

Таблетната форма не е адаптирана за употреба при кърмачета и деца под 6-годишна възраст. При тази популация, предпочитаната форма за употреба е перорален разтвор. В допълнение, наличните дозови форми на таблетките не са подходящи за начална терапия при деца с телесно тегло под 25 kg, при пациенти, които не могат да преглъщат таблетки или при приложение на дози под 250 mg. При всички горепосочени случаи трябва да се използва перорален разтвор.

#### *Монотерапия*

Безопасността и ефективността на леветирацетам при деца и юноши под 16 години като монотерапия не е установена.

Няма налични данни.



*Юноши (16 и 17 години) с тегло 50 kg или повече с новодиагностицирана епилепсия и парциални пристъпи със или без вторична генерализация.*

*Моля, вижте горния раздел за Възрастни ( $\geq 18$  години) и юноши (от 12 до 17 години) с тегло 50 kg или повече.*

*Допълващо лечение при кърмачета на възраст от 6 до 23 месеца, деца (от 2 до 11 години) и юноши (от 12 до 17 години) с тегло под 50 kg*

Пероралният разтвор е предпочитаната форма за употреба при кърмачета и деца на възраст под 6 години.

При деца на 6 години и повече, трябва да се използва перорален разтвор при дози под 250 mg, при дози, които не са кратни на 250 mg, когато препоръчителната доза не може да се постигне с приемането на няколко таблетки, както и при пациенти, които не могат да преглъщат таблетки.

При всички показания трябва да се използва най-ниската ефективна доза. Началната доза при дете или юноша с тегло 25 kg трябва да бъде 250 mg два пъти дневно, като максималната доза е 750 mg два пъти дневно.

Дозата при деца с тегло 50 kg или повече е същата както при възрастни при всички показания. Моля, вижте горния раздел за *възрастни ( $\geq 18$  години) и юноши (от 12 до 17 години) с тегло 50 kg или повече* при всички показания.

*Допълнително лечение при кърмачета на възраст от 1 до под 6 месеца*

При кърмачета се прилага перорален разтвор.

#### Начин на приложение

Филмираните таблетки трябва да се приемат перорално, поглъщат се с достатъчно количество течност и могат да се приемат със или без храна. След перорално приложение може да се усети горчивият вкус от леветирацетам. Дневната доза се прилага, като се разделя на две равни дози.

#### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество или към други пиролидонові производни, или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

#### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

##### Бъбречно увреждане

При приложението на леветирацетам при пациенти с бъбречно увреждане може да се наложи адаптиране на дозата. При пациенти с тежко нарушение на чернодробната функция се препоръчва оценка на бъбречната функция преди определяне на дозата (вж. точка 4.2).

##### Остра бъбречна недостатъчност

Много рядко употребата на леветирацетам се свързва с остра бъбречна недостатъчност, като времето за нейното възникване варира от няколко дни до няколко месеца.

##### Кръвна картина

Редки случаи на намален брой кръвни клетки (неутропения, агранулоцитоза, лейкопения, тромбоцитопения и панцитопения) са описани във връзка с приложението на леветирацетам. случващо се обикновено в началото на лечението. Пълната кръвна картина с диференциално броене се препоръчва при пациенти, които получат значителна слабост, пирексия, повишен брой се инфекции или нарушения в кръвосъсирването (точка 4.8).





### Самоубийство

При пациенти, лекувани с антиепилептични лекарства (включително леветирацетам) са съобщавани самоубийство, опит за самоубийство, суицидна идеация и поведение. Мета-анализ на рандомизирани, плацебо контролирани изпитвания на антиепилептични лекарствени продукти показва слабо повишен риск от поява на суицидни мисли и поведение. Механизмът на този риск не е известен.

Поради това, пациентите трябва да бъдат проследявани за признаци на депресия и/или суицидна идеация и поведение и трябва да се предприеме съответното лечение. Пациентите (и хората, които се грижат за тях) трябва да бъдат посъветвани незабавно да потърсят лекарски съвет, в случай, че се появят признаци на депресия и/или суицидна идеация или поведение.

### Абнормно и агресивно поведение

Леветирацетам може да причини психотични симптоми и поведенчески аномалии, включително раздразнителност и агресивност. Пациентите, лекувани с леветирацетам, трябва да бъдат наблюдавани за развитие на психиатрични прояви, насочващи към съществени промени в настроението и/или личността. Ако се забележат такива поведения, трябва да се обмисли коригиране или постепенно преустановяване на лечението. Ако се вземе решение за преустановяване, моля вижте точка 4.2.

### Влошаване на пристъпите

Подобно на други антиепилептици леветирацетам в редки случаи може да увеличи честотата или да влоши тежестта на пристъпите. Този парадоксален ефект се съобщава обикновено през първия месец от началото на лечението или след повишаване на дозата и е обратим при прекратяване на приема или при понижаване на дозата. Пациентите трябва да бъдат посъветвани незабавно да се консултират със своя лекар в случай на влошаване на епилепсията. Например се съобщава за липса на ефикасност или влошаване на пристъпите при пациенти с епилепсия, свързана с мутации на алфа субединица 8 на волтаж-зависимите натриеви канали (sodium voltage-gated channel alpha subunit 8, SCN8A).

### Удължаване на QT-интервала на електрокардиограмата

По време на постмаркетинговото наблюдение са наблюдавани редки случаи на удължаване на QT-интервала на ЕКГ. Леветирацетам трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с удължаване на QTc-интервала, при пациенти, лекувани едновременно с лекарства, които оказват влияние върху QTc-интервала, или при пациенти със съответно предшестващо сърдечно заболяване или наличие на електролитни нарушения.

### Педиатрична популация

Таблетната форма не е подходяща за прилагане при кърмачета и деца под 6-годишна възраст.

От наличните данни при деца не се наблюдава повлияване на растежа и пубертета. Въпреки това, не са известни дълготрайните ефекти върху способността за заучаване, интелекта, растежа, ендокринните функции, пубертета и репродуктивния потенциал при деца.

### Помощни вещества

Ноепикс 750 mg филмирани таблетки съдържа сънсет жълто (E110), което може да причини алергични реакции.



## 4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

### Антиепилептични лекарствени продукти

Данните от клинични проучвания при възрастни, преди пускане на продукта в продажба показват, че леветирацетам не оказва влияние върху серумните концентрации на съществуващите антиепилептични лекарствени средства (фенитоин, карбамазепин, валпроева киселина, фенобарбитал, ламотрижин, габапентин, примидон), както и че тези антиепилептични лекарствени продукти не влияят върху фармакокинетиката на леветирацетам.

Както при възрастни, така и при педиатрични пациенти, приемащи леветирацетам до 60 mg/kg/дневно не съществуват категорични данни за клинично значими лекарствени взаимодействия.

Ретроспективната оценка на фармакокинетичните взаимодействия при деца и юноши с епилепсия (4 до 17 години), потвърждава, че допълващото лечение с перорално приложен леветирацетам не повлиява равновесните плазмени концентрации на едновременно прилаганите карбамазепин и валпроат. Въпреки това, данните предполагат 20 % по-висок клирънс на леветирацетам при деца, приемащи ензим-индуциращи антиепилептични лекарствени продукти. Не се налага адаптиране на дозата.

### Пробенецид

Установено е, че пробенецид (500 mg четири пъти дневно), средство, което инхибира тубулната секреция, потиска реналния клирънс на първичния метаболит, но не и на леветирацетам. Въпреки това, концентрацията на този метаболит остава ниска.

### Метотрексат

Съобщава се, че едновременното приложение на леветирацетам и метотрексат намалява клирънса на метотрексат, което води до повишена/продължителна концентрация на метотрексат в кръвта до потенциално токсични нива. При пациенти, които се лекуват едновременно с двете лекарства, нивата на метотрексат и леветирацетам в кръвта трябва да се проследяват внимателно.

### Перорални контрацептиви и други фармакокинетични взаимодействия

Леветирацетам 1 000 mg дневно не оказва влияние върху фармакокинетиката на пероралните контрацептиви (етинилестрадиол и левоноргестрел); ендокринните показатели (лутеинизиращ хормон и прогестерон) не се променят. Леветирацетам 2 000 mg дневно не повлиява фармакокинетиката на дигоксин и варфарин; протромбиновото време не се променя. Едновременното приемане с дигоксин, перорални контрацептиви и варфарин не оказва влияние върху фармакокинетиката на леветирацетам.

### Лаксативи

Налице са изолирани съобщения за намалена ефикасност на леветирацетам, когато осмотичният лаксатив макрогол се прилага едновременно с леветирацетам перорално. Следователно, макрогол не трябва да се приема перорално един час преди и един час след приема на леветирацетам.

### Храна и алкохол

Степента на абсорбция на леветирацетам не се променя от храната, но скоростта на абсорбция слабо понижена.

Няма данни за взаимодействие на леветирацетам с алкохол.





## 4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

### Жени с детероден потенциал

На жени с детероден потенциал трябва да се дава съвет от специалист. Лечението с леветирацетам трябва да се преразгледа, когато жената планира да забременее. Както при всички антиепилептични лекарства, трябва да се избягва внезапно спиране на леветирацетам, тъй като това може да доведе до поява на гърчове, които биха могли да имат сериозни последици за жената и нероденото дете. Трябва да се предпочете монотерапия, когато е възможно, тъй като лечението с множество антиепилептични лекарства (АЕЛ) може да е свързано с по-висок риск от вродени малформации, отколкото монотерапията, в зависимост от прилаганите антиепилептици.

### Бременност

Големият брой постмаркетингови данни при бременни жени с експозиция на леветирацетам като монотерапия (над 1 800, сред които при над 1 500 експозицията възниква по време на първия триместър) не показват увеличаване на риска от сериозни вродени малформации. Налични са ограничени данни относно неврологичното развитие на деца, с *in utero* експозиция на монотерапия с леветирацетам. Данните от две обсервационни популационни проучвания по регистър, проведени в почти един и същ набор от данни от скандинавските страни и включващи повече от 1 000 деца, родени от жени с епилепсия, и с пренатална експозиция на монотерапия с леветирацетам, не показват повишен риск от разстройства от аутистичния спектър или интелектуални затруднения в сравнение с деца, родени от жени с епилепсия, и които *in utero* не са с експозиция на антиепилептично лекарство. Средното време на проследяване на децата в групата на леветирацетам е по-кратко, отколкото при групата деца, които не са с експозиция на антиепилептично лекарство (напр. 4,4 години спрямо 6,8 години в едно от проучванията).

Леветирацетам може да се прилага по време на бременност, ако след внимателна оценка се счете, че е клинично необходимо. В такъв случай се препоръчва най-ниската ефективна доза.

Физиологичните промени по време на бременността може да повлияят концентрацията на леветирацетам. По време на бременността се наблюдава понижаване на плазмените концентрации на леветирацетам. Понижаването е по-изразено през третия триместър (до 60 % от изходните концентрации преди бременността). Поради това, за бременните жени, лекувани с леветирацетам, трябва да се осигурят подходящи медицински грижи.

### Кърмене

Леветирацетам се екскретира в кърмата, поради което кърменето не е препоръчително. Ако, обаче, лечението с леветирацетам е наложително в периода на кърмене, съотношението полза/ риск трябва да бъде оценено при отчитане на значението на кърменето.

### Фертилитет

Не са открити данни за влиянието върху фертилитета при проучвания върху животни (вж. точка 5.3). Няма налични клинични данни, потенциалният риск за хора не е известен.

## 4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Леветирацетам има слабо или умерено влияние върху способността за шофиране и работа с машини. Поради възможна различна индивидуална чувствителност, при някои пациенти, особено в началото на лечението или при последващо повишаване на дозата, може да се появи сънливост или други симптоми от страна на централната нервна система. Ето защо се препоръчва повишено внимание при пациенти, извършващи определени задачи, като шофиране





или работа с машини. Пациентите трябва да бъдат предупредени да не използват каквато и да е техника или машини докато не установят, че възможността им за това не се е повлияла.

#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

##### Обобщение на профила на безопасност

Най-често съобщаваните нежелани реакции са назофарингит, сънливост, главоболие, умора и замаяност. Профилът на нежеланите лекарствени реакции, представени по-долу, се основава на анализа на сборни плацебо-контролирани клинични изпитвания за всички изследвани показания, включващи общо 3 416 пациенти, лекувани с леветирацетам. Тези данни са допълнени с употребата на леветирацетам в съответните открити разширени проучвания, както и от постмаркетинговия опит. Профилът на безопасност на леветирацетам е като цяло подобен при различните възрастови групи (възрастни и педиатрични пациенти), както и в рамките на одобрените индикации свързани с епилепсията.

##### Табличен списък на нежеланите лекарствени реакции

Нежеланите лекарствени реакции, докладвани при клинични изпитвания (при възрастни, юноши, деца и кърмачета над 1 месец) и от постмаркетингов опит са изброени в таблицата по-долу по системо-органи класове и по честота.

Нежеланите лекарствени реакции са изброени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност и честотата им е дефинирана, както следва: много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ) и много редки ( $< 1/10\ 000$ )

<u>Системо-органи класове по MedDRA</u>	<u>Категории на честота</u>				
	<u>Много чести</u>	<u>Чести</u>	<u>Нечести</u>	<u>Редки</u>	<u>Много редки</u>
<u>Инфекции и инфестации</u>	назофарингит			инфекция	
<u>Нарушения на кръвта и лимфната система</u>			тромбоцитопения, левкопения	панцитопения, неутропения, агранулоцитоза	
<u>Нарушения на имунната система</u>				лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS синдром), свръхчувствителност (включително ангиоедем и анафилаксия)	
<u>Нарушения на метаболизма и храненето</u>		анорексия	намаляване на теллото, повишаване на теллото	хипонатриемия	



<u>Психични нарушения</u>		депресия, враждебност/агресивност, безпокойство, безсъние, нервност/раздразнителност	опит за самоубийство, суицидна идеация, психотично разстройство, необичайно поведение, халюцинации, гняв, състояние на обърканост, пристъпи на паника, емоционална нестабилност/промени в настроението, тревожност	извършено самоубийство, личностни нарушения, абнормно мислене, делириум	Обсесивно компулсивно разстройство**
<u>Нарушения на нервната система</u>	сомнолентност, главоболие	конвулсии, нарушение на равновесието, замаяност, летаргия, тремор	амнезия, нарушение на паметта, нарушена координация/атаксия, парестезия, нарушение на вниманието	хореоатетоза, дискинезия, хиперкинезия, нарушение на походката, енцефалопатия, влошаване на пристъпите, невролептичен малигнен синдром*	
<u>Нарушения на очите</u>			диплопия, замъглено зрение		
<u>Нарушения на ухото и лабиринта</u>		вертиго			
<u>Сърдечни нарушения</u>				удължен QT-интервал на електрокардиограмата	
<u>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</u>		кашлица			
<u>Стомашно-чревни нарушения</u>		болки в корема, диария, диспепсия, повръщане, гадене		панкреатит	
<u>Хепатобилиарни нарушения</u>			абнормни резултати от функционалните чернодробни изследвания	чернодробна недостатъчност, хепатит	
<u>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</u>				остра бъбречна недостатъчност	
<u>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</u>		обрив	алопеция, екзема, пруритус	токсична епидермална некролиза синдром	





				Stevens-Johnson, еритема мултиформе	
<u>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</u>			мускулна слабост, миалгия	рабдомиолиза и повишена креатин фосфокиназа(3)*	
<u>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</u>		астения/умора			
<u>Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции</u>			нараняване		

(1) Вж. описанието на избрани нежелани реакции.

(2) По време на постмаркетинговото наблюдение са установени много редки случаи на развитие на obsesивно-компулсивни разстройства (*obsessive-compulsive disorders*, OCD) при пациенти със съпътстваща анамнеза за OCD или психиатрични разстройства.

(3)\* Значително по-висока честота се наблюдава при пациенти от японски произход в сравнение с пациенти от неапонски произход.

#### Описание на избрани нежелани реакции

##### *Мултиорганни реакции на свръхчувствителност*

При пациенти, лекувани с леветирацетам, рядко е съобщавано за мултиорганни реакции на свръхчувствителност (познати също като лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми, DRESS). Клинични прояви могат да се развият от 2 до 8 седмици след започване на лечението. Тези реакции се проявяват по различен начин, но обикновено се изразяват в повишена температура, обрив, оток на лицето, лимфаденопатии, хематологични отклонения и може да са свързани със засягане на различни органни системи, най-вече на черния дроб. Ако има подозрения за мултиорганна реакция на свръхчувствителност, приемът на леветирацетам трябва да се преустанови.

Рискът от анорексия е по-висок, когато леветирацетам се прилага едновременно с топирамат. При няколко случая на алоpecia се наблюдава възстановяване след преустановяване на леветирацетам.

В някои от случаите на панцитопения се наблюдава потискане на костно-мозъчната функция.

Случаи на енцефалопатия обикновено настъпват в началото на лечението (няколко дни до няколко месеца) и са обратими след спиране на лечението.

#### Педиатрична популация

При пациенти на възраст от 1 месец до под 4 години, общо 190 пациенти са били лекувани с леветирацетам в плацебо-контролирани и открити разширени проучвания. Шестдесет (60) от тези пациенти са били лекувани с леветирацетам в плацебо-контролирани проучвания. При пациенти на възраст 4 - 16 години, общо 645 пациенти са били лекувани с леветирацетам в плацебо-контролирани и открити разширени проучвания. В плацебо-контролираните проучвания 233 от тези пациенти са били лекувани с леветирацетам. В тези две педиатрични възрастови групи, тези данни са допълнени с постмаркетинговия опит за употреба на леветирацетам.



Освен това 101 кърмачета на възраст под 12 месеца са били с експозиция в постмаркетингово проучване за безопасност. Не са идентифицирани нови съображения за безопасност относно леветирацетам при деца с епилепсия на възраст под 12 месеца.

Профилът на нежеланите реакции на леветирацетам е по принцип е подобен при различните възрастови групи и в рамките на одобрените показания, свързани с епилепсията. Резултатите за безопасност при педиатрични пациенти в плацебо-контролирани клинични проучвания са в съответствие с профила на безопасност на леветирацетам при възрастни, с изключение на поведенческите и психични нежелани реакции, които са по-чести при деца отколкото при възрастни. При деца и юноши на възраст от 4 до 16 години, повръщане (много чести 11,2 %), възбуда (чести 3,4 %), промени в настроението (чести 2,1 %), емоционална нестабилност (чести 1,7 %), агресия (чести 8,2 %), необичайно поведение (обща 5,6 %) и летаргия (обща, 3,9 %) са съобщавани по-често, отколкото в другите възрастови групи или в общия профил на безопасност. При кърмачета и деца на възраст от 1 месец до под 4 години, раздразнителност (много чести 11,7 %) и нарушена координация (чести 3,3 %) са съобщавани по-често, отколкото при другите възрастови групи, или в общия профил на безопасност.

Двойно-сляпо, плацебо контролирано проучване за безопасност при деца с неинфериорен дизайн е оценило когнитивното и невропсихологичното действие на леветирацетам при деца от 4 до 16-годишна възраст с парциални пристъпи. Установено е, че леветирацетам не се различава (не е по-лош) от плацебо по отношение на промяната спрямо изходното ниво на *Leiter-R* внимание и памет, комбиниран скор за изследване на паметта в определената в протокола популация. Резултатите, свързани с поведенческата и емоционална функция, са показали влошаване при лекуваните с леветирацетам пациенти по отношение на агресивно поведение, измерено по стандартен и систематизиран метод чрез използване на валидиран способ (CBCL – Achenbach въпросник за детско поведение). Въпреки това, пациентите, приемали леветирацетам по време на продължително, открито проследяващо проучване, не са показали общо влошаване по отношение на поведението или емоционалната функция; нещо повече, показателите за агресивно поведение не са показали влошаване спрямо изходните стойности.

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев” № 8, 1303 София, тел.: 02 8903417, уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg).

#### **4.9 Предозиране**

##### Симптоми

Сомнолентност, тревожност, агресия, потиснато съзнание, потискане на дишането и кома са били наблюдавани при предозиране на леветирацетам.





## Лечение

След остро предозиране е необходимо изпразване на стомаха чрез стомашна промивка или предизвикване на повръщане. Няма специфичен антидот на леветирацетам. Лечението при предозиране е симптоматично и може да включва хемодиализа. Ефективността на диализата е 60 % за леветирацетам и 74 % за първичния метаболит.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антиепилептични средства, други антиепилептични средства, АТС код: N03AX14.

Активното вещество леветирацетам е пиридиново производно (S-енантиомер на  $\alpha$ -етил-2-оксо-1-пиридин ацетамид), химично несвързан със съществуващите антиепилептични средства.

### Механизъм на действие

Механизмът на действие на леветирацетам все още не е напълно изяснен. *In vitro* и *in vivo* опитите показват, че леветирацетам не променя основните характеристики на клетката, както и нормалната невротрансмисия.

*In vitro* проучвания показват, че леветирацетам въздейства върху интраневронните нива на  $Ca^{2+}$  чрез частично инхибиране на N-тип  $Ca^{2+}$  каналчета, както и чрез редуциране освобождаването на  $Ca^{2+}$  от интраневронните депа. В допълнение, той частично възстановява редукцията на потока в GABA- и глицин-зависимите каналчета, предизвикана от цинк и  $\beta$ -карболини. Нещо повече, в *in vitro* проучвания е доказано, че леветирацетам се свързва към специфични места в мозъчната тъкан на гризачи. Това място на свързване е намиращия се в синаптичните везикули протеин 2A, за който се смята, че участва във везикулната фузия и невротрансмитерната екзоцитоза. Леветирацетам и неговите аналози показват изявен афинитет към свързване с намиращия се в синаптичните везикули протеин 2A, което от своя страна е във връзка с тяхното действие срещу пристъпите в аудиогенни модели на епилепсия при мишки. Тези резултати предполагат, че взаимодействието между леветирацетам и намиращия се в синаптичните везикули протеин 2A подпомага антиепилептичния механизъм на действие на лекарствения продукт.

### Фармакодинамични ефекти

Леветирацетам предпазва от парциални и първично генерализирани пристъпи при широк кръг животински модели без да има проконвулсивен ефект. Първичният метаболит е неактивен. При хора, активността по отношение както на парциалните, така и на генерализираните епилептични състояния (епилептиформно освобождаване/фотопароксизмален отговор) потвърждава широкия фармакологичен спектър на леветирацетам.

### Клинична ефикасност и безопасност

*Допълващо лечение на парциални пристъпи със или без вторична генерализация при възрастни, юноши, деца и кърмачета на 1 месец и повече с епилепсия:*

При възрастни, ефикасността на леветирацетам е доказана в 3 двойно-слепи, плацебо-контролирани проучвания с дози от 1 000 mg, 2 000 mg или 3 000 mg/ден, прилагани като 2 отделни дози с продължителност на лечението до 18 седмици. При сборния анализ, процентът на пациентите, достигнали 50 % или по-голямо понижение спрямо изходното ниво на честотата на парциалните пристъпи за седмица при постоянна доза (12/14 седмици), е 27,8%, 31,0% и 31,0% съответно.



41,3% при пациенти, приемащи 1 000, 2 000 или 3 000 mg леветирацетам, и съответно 12,6 % за пациентите, приемащи плацебо.

### Педиатрична популация

При педиатрични пациенти (от 4 до 16-годишна възраст), ефикасността на леветирацетам е доказана в двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване включващо 198 пациенти и с продължителност на лечението 14 седмици. В това проучване пациентите са получавали постоянна доза леветирацетам от 60 mg/kg/дневно (прием два пъти на ден).

44,6 % от пациентите приемащи леветирацетам и 19,6 % от пациентите приемащи плацебо са имали 50 % или по-високо намаление, спрямо изходното ниво, на честотата на парциалните пристъпи за седмица. При продължително дългосрочно лечение 11,4 % от пациентите не са получавали пристъпи поне за 6 месеца и 7,2 % за поне 1 година.

При педиатрични пациенти (от 1-месечна до под 4-годишна възраст), ефикасността на леветирацетам е установена в двойно-сляпо, плацебо контролирано проучване, включващо 116 пациенти с продължителност на лечението пет дни. В това проучване, на пациентите е предписана дневна доза от 20 mg/kg, 25 mg/kg, 40 mg/kg или 50 mg/kg перорален разтвор, титрирана в зависимост от тяхната възраст. В това проучване е използвана доза от 20 mg/kg/дневно, титрирана до 40 mg/kg/дневно при кърмачета от един до шест месеца и доза от 25 mg/kg/дневно, титрирана до 50 mg/kg/дневно при кърмачета и деца на възраст от 6 месеца до 4 години. Общата дневна доза е прилагана два пъти дневно.

Първоначалната оценка на ефективността е нивото на отговор (процент пациенти с  $\geq 50$  % намаление, спрямо изходното ниво на дневната честота на парциалните пристъпи), определена от заслепен централен четец чрез 48-часово видео ЕЕГ наблюдение. Анализът на ефикасността обхваща 109 пациенти, които са имали поне 24-часово видео ЕЕГ наблюдение през двата периода - на изходното ниво и на оценката. Пациентите, показали отговор, са 43,6 % от лекуваните с леветирацетам и 19,6% от пациентите, приемащи плацебо. Резултатите отговарят на съответната възрастова група. При продължително дългосрочно лечение 8,6 % от пациентите не са получавали пристъпи поне за 6 месеца и 7,8 % за поне 1 година.

В плацебо-контролирани клинични проучвания, с експозиция са били 35 кърмачета с парциални пристъпи, на възраст под 1 година, от които само 13 са били на възраст < 6 месеца.

*Монотерапия при лечение на парциални пристъпи със или без вторична генерализация при пациенти на 16 и повече години с новодиагностицирана епилепсия.*

Ефикасността на леветирацетам като монотерапия е установена в двойно-сляпо, паралелно-групово, неинфериорно сравнение с карбамазепин с контролирано освобождаване (CR) при 576 пациента на 16 годишна възраст или по-възрастни с новодиагностицирана или наскоро диагностицирана епилепсия. Пациентите е трябвало да бъдат единствено с непредизвикани парциални пристъпи или генерализирани тонично-клонични пристъпи. Пациентите са рандомизирани да приемат карбамазепин CR 400-1 200 mg/ден или леветирацетам 1 000-3 000 mg/ден, като продължителността на лечението е до 121 седмици в зависимост от отговора.

Липса на пристъпи за 6 месеца е достигната при 73,0 % от пациентите приемащи леветирацетам и при 72,8 % от пациентите приемащи карбамазепин-CR; установената абсолютна разлика между терапиите е 0,2 % (95 % CI: -7,8 8,2). Повече от половината от пациентите не получават пристъпи за 12 месеца (56,6 % и 58,5 % съответно от пациентите на леветирацетам и карбамазепин CR).

В проучване, отразяващо клиничната практика, съпътстващата антиепилептична терапия може да се прекъсне при ограничен брой пациенти, които са се повлияли от допълващата терапия с леветирацетам (прекъснали 36 възрастни пациенти от 69).





*Допълващо лечение на миоклонични пристъпи при възрастни и юноши на 12 и повече години с ювенилна миоклонична епилепсия.*

Ефикасността на леветирацетам е установена в двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване с продължителност 16 седмици при пациенти на 12-годишна възраст или по-възрастни, страдащи от идиопатична генерализирана епилепсия с миоклонични пристъпи от различни синдроми. Повечето пациенти са били с ювенилна миоклонична епилепсия.

В това проучване дозата на леветирацетам е била 3 000 mg/ден, разделена на 2 приема. 58,3% от пациентите, приемащи леветирацетам и 23,3 % от пациентите на плацебо са с поне 50 % намаление на дните през седмицата с миоклонични пристъпи. При продължително дългосрочно лечение, 28,6 % от пациентите не са получавали миоклонични пристъпи за поне 6 месеца и 21,0 % за поне 1 година.

*Допълващо лечение на първично генерализирани тонично-клонични пристъпи при възрастни и юноши на 12 и повече години с идиопатична генерализирана епилепсия.*

Ефикасността на леветирацетам е доказана в 24-седмично двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване включващо възрастни, юноши и ограничен брой деца, страдащи от идиопатична генерализирана епилепсия с първично генерализирани тонично-клонични (ПГТК) пристъпи от различни синдроми (ювенилна миоклонична епилепсия, ювенилна абсанс епилепсия, детска абсанс епилепсия или епилепсия с grand mal пристъпи при събуждане). В това проучване, дозата на леветирацетам е била 3 000 mg/ден при възрастни и юноши или 60 mg/kg/ден при деца, приемани като 2 отделни дози.

72,2 % от пациентите, приемащи леветирацетам и 45,2 % от пациентите на плацебо са с 50 % или по-голямо намаление на честотата на ПГТК пристъпи за седмица. При продължително дългосрочно лечение 47,4 % от пациентите не са получавали тонично-клонични пристъпи за поне 6 месеца и 31,5 % не са получавали тонично-клонични пристъпи за поне 1 година.

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

Леветирацетам притежава висока степен на разтворимост и проникваемост.

Фармакокинетичният му профил е линеен с ниска интра- и интериндивидуална вариабилност. Няма промяна в клирънса след многократно приложение. Няма данни за съществена вариабилност по отношение на пола, расата и циркадния ритъм. Фармакокинетичният профил е сравним при здрави доброволци и пациенти с епилепсия.

Поради пълната и линейна абсорбция, плазмените концентрации могат да бъдат предвидени в зависимост от пероралната доза леветирацетам, изразена в mg/kg телесно тегло. Ето защо не е необходимо проследяване на плазмените концентрации на леветирацетам.

При възрастни и деца е установена значима корелация между концентрациите в слюнката и плазмата (съотношението слюнка/плазма по отношение на концентрацията варира от 1 до 1,7 при пероралната таблетна форма и 4 часа след приема на пероралния разтвор).

*Възрастни и юноши*

### Абсорбция

Леветирацетам се абсорбира бързо след перорално приложение. Абсолютната бионаличност при перорално приложение е близка до 100 %.

Максимални плазмени концентрации ( $C_{max}$ ) се достигат 1,3 часа след приема. Равновесно състояние се достига след два дни при схема на приемане 2 пъти дневно.

Максималните концентрации ( $C_{max}$ ) са обичайно 31  $\mu\text{g/ml}$  и 43  $\mu\text{g/ml}$  съответно след еднократна доза от 1 000 mg и след многократно приложение на 1 000 mg два пъти дневно.

Степента на абсорбция не зависи от дозата и не се влияе от храната.



## Разпределение

Няма налични данни за тъканното разпределение при хора.

Нито леветирацетам, нито неговия първичен метаболит се свързват в значителна степен с плазмените протеини (< 10 %).

Обемът на разпределение на леветирацетам е приблизително 0,5 до 0,7 l/kg, което е близо до общия воден обем на организма.

## Биотрансформация

Леветирацетам не се метаболизира екстензивно при хора. Главният път на метаболизъм (24 % от дозата) е ензимна хидролиза на ацетамидната група. В образуването на първичния метаболит, *isb* L057, не участват чернодробните цитохром P<sub>450</sub> изоформи. Хидролизата на ацетамидната група е установена в голям брой тъкани, включително кръвни клетки. Метаболитът *isb* L057 е фармакологично неактивен.

Установени са също и два второстепенни метаболита. Единият се получава от хидроксилирането на пиролидоновия пръстен (1,6 % от дозата), а другият от отварянето на пиролидоновия пръстен (0,9 % от дозата). Другите неидентифицирани компоненти съставляват само 0,6 % от дозата.

*In vivo* не е установена вътрешна конверсия на енантиомерите както на леветирацетам, така и на неговия първичен метаболит.

*In vitro*, леветирацетам и неговият първичен метаболит не инхибират изоформите на главния чернодробен комплекс при хората - цитохром P<sub>450</sub> (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 и 1A2), глюкуронил трансферазата (UGT1A1 и UGT1A6) и епоксид хидроксилазната активност. В допълнение, леветирацетам не въздейства *in vitro* върху глюкуронирането на валпроева киселина.

В култури от човешки хепатоцити леветирацетам оказва слаб или не оказва ефект върху CYP1A2, SULT1E1 или UGT1A1. Леветирацетам слабо индуцира CYP2B6 и CYP3A4. *In vitro* и *in vivo* данните за взаимодействия с пероралните контрацептиви, дигоксин и варфарин показват, че *in vivo* не се очаква значимо индуциране на ензими. Ето защо взаимодействието на Ноепикс с други вещества или обратното е малко вероятно.

## Елиминиране

Плазменият полуживот при възрастни е  $7 \pm 1$  часа и не варира в зависимост от дозата, пътя на прилагане и многократния прием. Средният общ телесен клирънс е 0,96 ml/min/kg.

Главният път на екскреция е чрез урината за средно 95 % от дозата (приблизително 93 % от приетата доза се отделят в рамките на 48 часа). Чрез фецеса се екскретира само 0,3 % от дозата. Кумулативната екскреция чрез урината на леветирацетам и неговия първичен метаболит е съответно 66 % и 24 % през първите 48 часа.

Реналният клирънс на леветирацетам и *isb* L057 е съответно 0,6 и 4,2 ml/min/kg и показва, че леветирацетам се екскретира чрез гломерулна филтрация с последваща тубулна реабсорбция и че първичният метаболит също се отделя чрез активна тубулна секреция в допълнение на гломерулната филтрация. Елиминирането на леветирацетам корелира с креатининовия клирънс.

## Старческа възраст

При пациенти в старческа възраст полуживотът е удължен с около 40 % (10 до 14 часа). Това е свързано с понижена бъбречната функция при тази популация (вж. точка 4.2).





### *Бъбречно увреждане*

Привидният телесен клирънс както на леветирацетам, така и на неговия първичен метаболит корелира с креатининовия клирънс. Поради това при пациенти с умерена до тежка степен на бъбречно увреждане се препоръчва адаптиране на поддържащата дневна доза на Ноепикс на базата на креатининовия клирънс (вж. точка 4.2).

При възрастни пациенти с терминална бъбречна недостатъчност и с анурия, полуживотът е приблизително 25 и 3,1 часа съответно през интердиализния и интрадиализния период. По време на обичайната 4-часова диализна процедура фракционно се отделят 51 % от леветирацетам.

### *Чернодробно увреждане*

При пациенти с лека до умерена степен на чернодробно увреждане не се наблюдава значителна промяна в клирънса на леветирацетам. При повечето пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане клирънсът на леветирацетам е намален с повече от 50 % поради съпътстващо бъбречно увреждане (вж. точка 4.2).

### *Педиатрична популация*

#### Деца (4 до 12 години)

След перорално приложение на единична доза (20 mg/kg) от деца (6-12 години) с епилепсия, полуживотът на леветирацетам е 6,0 часа. Привидният коригиран към телесното тегло клирънс е приблизително с 30 % по-висок от този при възрастни с епилепсия.

След многократно перорално приложение (20 до 60 mg/kg/дневно) при деца с епилепсия (4-12 години), леветирацетам се абсорбира бързо. Максимални плазмени концентрации се достигат 0,5 до 1 час след приема. Наблюдавано е линейно и пропорционално на дозата повишаване на максималните плазмени концентрации и площта под кривата. Елиминационният полуживот е около 5 часа. Привидният телесен клирънс е 1,1 ml/min/kg.

#### Кърмачета и деца (от 1 месец до 4 години)

След приложението на единична доза (20 mg/kg) на 100 mg/ml перорален разтвор при деца (от 1 месец до 4 години) с епилепсия, леветирацетам се абсорбира бързо, като максимални плазмени концентрации се достигат приблизително 1 час след приема. Фармакокинетичните резултати показват, че полуживотът е по-кратък (5,3 часа), в сравнение с този при възрастни (7,2 часа), а привидният телесен клирънс е по-ускорен (1,5 ml/min/kg), в сравнение с този при възрастни (0,96 ml/min/kg).

В популационен фармакокинетичен анализ, проведен при пациенти от 1-месечна до 16-годишна възраст, телесното тегло значимо корелира с привидния телесен клирънс (клирънсът се повишава с повишаването на телесното тегло) и с привидния обем на разпределение. Възрастта също оказва влияние върху двата параметъра. Този ефект е изразен при кърмачета и намалява с увеличаване на възрастта, като става незначителен около 4-годишна възраст.

В два популационни фармакокинетични анализа се наблюдава около 20 % нарастване на привидният телесен клирънс на леветирацетам, когато се прилага съвместно с ензим-индуциращите антиепилептични лекарствени продукти.

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, генотоксичност и карциногенен потенциал. Нежелани лекарствени реакции, които не са наблюдавани по време на клиничните проучвания.



но са установени при плъхове и в по-малка степен при мишки, при нива на прилагане подобни на тези при човека и с възможна връзка с клиничната употреба, са чернодробните промени, показващи адаптивния отговор, като нарастване на теглото и центрилобуларна хипертрофия, мастна инфилтрация и повишени стойности на чернодробните ензими в плазмата.

Не са наблюдавани нежелани реакции върху мъжката и женската фертилност или репродукционната способност при плъхове в дози до 1 800 mg/kg/ден (x 6 MRHD на mg/m<sup>2</sup> или базата на експозицията) при родителите и F1 поколение.

Проведени са две проучвания за ембрио-феталното развитие (ЕФР) при плъхове с 400, 1 200 и 3 600 mg/kg/ден. При 3 600 mg/kg/ден в само едно от 2 ЕФР проучвания е имало слабо намаление в теглото на зародиша, свързано с гранично повишение на скелетните малформации/незначителни аномалии. Липсва ефект върху смъртността на ембрионите и няма повишена честота на малформациите. NOAEL (ниво, при което не са наблюдавани нежелани реакции) е 3 600 mg/kg/ден при бременни женски плъхове (x 12 максималната препоръчана дневна доза при хора (МПДХ) на база mg/m<sup>2</sup>) и 1 200 mg/kg/ден при зародишите.

Проведени са четири проучвания за ембрио-феталното развитие при зайци, с дневни дози от 200, 400, 800, 1 200 и 1 800 mg/kg. Доза от 1 800 mg/kg/ден е предизвикала значителна токсичност при майката и намаление на теглото на плода, свързано с повишена честота на зародиши със сърдечно-съдови/скелетни аномалии NOAEL < 200 mg/kg/ден при майката и 200 mg/kg/ден при плода (равно на МПДХ на база mg/m<sup>2</sup>).

Проучване за пери- и постнаталното развитие е проведено при плъхове с леветирацетам в дози от 70, 350 и 1 800 mg/kg/ден. NOAEL е ≥ 1 800 mg/kg/ден за F0 женски и за преживяемостта, растежа и развитието на F1 поколение до отбиването им (x 6 МПДХ на mg/m<sup>2</sup> база).

Неонаталните и ювенилни проучвания при животни (плъхове и кучета) не показват нежелани ефекти по отношение на стандартното развитие или съзряване при дози до 1 800 mg/kg/дневно (x 6 – x 17 МПДХ на база mg/m<sup>2</sup>).

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

*Сърцевина на таблетката:*

Кросповидон

Повидон

Колоиден, безводен силициев диоксид

Магнезиев стеарат

*Филмово покритие:*

250 mg филмирани таблетки:

Частично хидролизиран поливинилов алкохол

Макрогол

Талк

Титанов диоксид (E171)

Индиго кармин (E132)

500 mg филмирани таблетки:

Частично хидролизиран поливинилов алкохол

Макрогол

Талк

Титанов диоксид (E171)

Жълт железен оксид (E172)

Индиго кармин (E132)





**750 mg филмирани таблетки:**

Частично хидролизиран поливинилов алкохол  
Макрогол  
Талк  
Титанов диоксид (E171)  
Червен железен оксид (E172)  
Индиго кармин (E132)  
Сънсет жълто (E110)

**1 000 mg филмирани таблетки:**

Частично хидролизиран поливинилов алкохол  
Макрогол  
Талк  
Титанов диоксид (E171)

**6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

**6.3 Срок на годност**

3 години

**6.4 Специални условия на съхранение**

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

**6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Блистерни опаковки от алуминий/PVC.

Бели опаковки за таблетки (HDPE), затворени с щракаща капачка (LDPE), с пръстен за защита от отваряне на опаковката.

*Видове опаковки:*

Блистери: 20, 30, 50, 60, 100, 120 и 200 филмирани таблетки.

Опаковка за таблетки: 30, 100 и 200 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

**6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Нидерландия



**8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Ноепикс 250 mg - рег. № 20110621  
Ноепикс 500 mg - рег. № 20110622  
Ноепикс 750 mg - рег. № 20250131  
Ноепикс 1 000 mg - рег. № 20110624

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване:

Ноепикс 250 mg, 500 mg, 1 000 mg - 24.10.2011 г.;

Ноепикс 750 mg-09.04.2025 г

Дата на последно подновяване: Ноепикс 250 mg, 500 mg, 1 000 mg - 16.06.2016 г.

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

01.12.2025

