

ПРИЛОЖЕНИЕ I

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Керпра 250 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 250 mg леветирацетам (levetiracetam).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Сини, продълговати таблетки с размер 13 mm, с делителна черта и вдлъбнат релефен код “ucb” и “250” върху едната страна.

Делителната черта е само за улесняване на счупването с цел по-лесно поглъщане, а не за разделяне на равни дози.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Керпра е показана за монотерапия при лечение на парциални пристъпи със или без вторична генерализация при възрастни и юноши на възраст 16 и повече години с новодиагностицирана епилепсия.

Керпра е показана за допълващо лечение на:

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

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Парциални пристъпи

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

Всички показания

Възрастни (≥ 18 години) и юноши (12-17 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 относно необходимостта от намаляване на пристъпите спрямо потенциалните нежелани ефекти. Тази доза може да се повиши до 500 mg два пъти дневно след две седмици.

В зависимост от клиничният отговор и поносимостта, дневната доза може да се увеличи 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 250 mg или 500 mg два пъти дневно.

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

Лекарят трябва да предпише най-подходящата лекарствена форма, опаковка и количество на активното вещество в дозова единица, в зависимост от теглото, възрастта и дозата. Вижте точка *Педиатрична популация* за корекция на дозата в зависимост от теглото.

Спиране на лечението

Ако трябва да се спре лечението с леветирацетам, препоръчва се това да става постепенно (например при възрастни и юноши с тегло над 50 kg: дозата се намалява с 500 mg два пъти дневно на всеки две до четири седмици; при кърмачета над 6 месеца, деца и юноши с тегло под 50 kg: намаляването на дозата не трябва да превишава 10 mg/kg два пъти дневно на всеки две седмици; при кърмачета (под 6 месеца): намаляването на дозата не трябва да надвишава 7 mg/kg два пъти дневно на всеки две седмици).

Специални популации

Старческа възраст (65 години и по-възрастни)

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 (CL_{cr}). При възрастни и юноши с тегло над 50 kg CL_{cr} в ml/min може да се определи от серумния креатинин (mg/dl) чрез следната формула:

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

Като CL_{cr} се адаптира спрямо телесната повърхност (BSA) както следва:

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

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

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

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

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

При деца с бъбречни увреждания, дозата 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 с бъбречни увреждания.

CL_{cr} в $ml/min/1,73 m^2$ е възможно да се определи от изчисляването на серумния креатинин (mg/dl) за по-малки юноши, деца и кърмачета с помощта на следната формула (формула на Schwartz):

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

$k_s = 0,45$ при кърмачета до 1-годишна възраст; $k_s = 0,55$ при деца под 13 години и девойки; $k_s = 0,7$ 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 ($ml/min/1,73 m^2$)	Доза и честота на дозиране ⁽¹⁾	
		Кърмачета от 1 до 6 месеца	Кърмачета от 6 до 23 месеца, деца и юноши с тегло под 50 kg
Нормална	≥ 80	7 до 21 mg/kg (0,07 до 0,21 ml/kg) два пъти дневно	10 до 30 mg/kg (0,10 до 0,30 ml/kg) два пъти дневно
Лека	50-79	7 до 14 mg/kg (0,07 до 0,14 ml/kg) два пъти дневно	10 до 20 mg/kg (0,10 до 0,20 ml/kg) два пъти дневно
Умерена	30-49	3,5 до 10,5 mg/kg (0,035 до 0,105 ml/kg) два пъти дневно	5 до 15 mg/kg (0,05 до 0,15 ml/kg) два пъти дневно
Тежка	< 30	3,5 до 7 mg/kg (0,035 до 0,07 ml/kg) два пъти дневно	5 до 10 mg/kg (0,05 до 0,10 ml/kg) два пъти дневно
Пациенти в краен стадий на бъбречна недостатъчност, провеждащи диализа	-	7 до 14 mg/kg (0,07 до 0,14 ml/kg) веднъж дневно ^{(2) (4)}	10 до 20 mg/kg (0,10 до 0,20 ml/kg) веднъж дневно ^{(3) (5)}

⁽¹⁾ Кърмата перорален разтвор трябва да се използва при дози под 250 mg, които не са кратни на 250 mg, когато препоръчаната доза не може да се постигне с приемането на няколко таблетки, както и при пациенти, които не могат да преглъщат таблетки.

⁽²⁾ Препоръчва се натоварваща доза от 10,5 mg/kg (0,105 ml/kg) през първия ден на лечение с леветирацетам.

⁽³⁾ Препоръчва се натоварваща доза от 15 mg/kg (0,15 ml/kg) през първия ден на лечение с леветирацетам.

⁽⁴⁾ След диализа се препоръчва допълнителна доза от 3,5 до 7 mg/kg (0,035 до 0,07 ml/kg).

⁽⁵⁾ След диализа се препоръчва допълнителна доза от 5 до 10 mg/kg (0,05 до 0,10 ml/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 $< 60 ml/min/1,73 m^2$ се препоръчва 50% намаление на дневната поддържаща доза.

Педиатрична популация

Лекарят трябва да предпише най-подходящата лекарствена форма, във форма и количество на активното вещество в дозова единица, в зависимост от възрастта, теглото и дозата.

Таблетната форма не е адаптирана за употреба при кърмачета и деца на възраст под 6 години. Керрга перорален разтвор е предпочитаната форма за употреба при тази популация. 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 Керрга перорален разтвор.

Монотерапия

Безопасността и ефективността на Керрга при деца и юноши под 16 години като монотерапия не е установена.
Няма налични данни.

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

Моля, вижте горния раздел за възрастни (≥ 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 (2-11 години) и юноши (12-17 години) с тегло под 50 kg

Керрга перорален разтвор е предпочитана лекарствена форма за употреба при кърмачета и деца под 6-годишна възраст.

При деца над 6 години, Керрга перорален разтвор трябва да се използва при дози под 250 mg, при дози, които не са кратни на 250 mg, когато препоръчаната 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 е 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 като при възрастни при всички показания. Моля, вижте горния раздел за възрастни (≥ 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 6 месеца

При кърмачета се прилага перорален разтвор.

Начин на приложение

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

4.3 Противопоказания

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

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Бъбречно увреждане

Прилагането на леветирацетам при пациенти с бъбречно увреждане изисква 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, левкопения, тромбоцитопения и панцитопения) са описани във връзка с приложението на леветирацетам, случващо се обикновено в началото на лечението. Пълната кръвна картина се препоръчва при пациенти, които получават значителна слабост, пирексия, повтарящи 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 малък, но повишен риск от поява на суицидни мисли и поведение. Механизмът на този риск не е известен.

Затова 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 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 предвид преустановяване, моля вижте точка 4.2.

Влошаване на пристъпите

Както се наблюдава и при другите видове антиепилептични лекарства, и при леветирацетам в редки случаи може да се засили честотата или тежестта на пристъпите. Този парадоксален ефект се съобщава обикновено през първия месец след започване или след увеличаване на дозата на леветирацетам и е обратим при прекратяване на приема или намаляване на дозата на лекарството. 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 в електрокардиограмата

По време на постмаркетинговото наблюдение са установени редки случаи на удължаване на QT-интервала в ЕКГ. Леветирацетам трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с удължаване на QTc-интервала, при пациенти, лекувани съпътстващо с лекарства, повлияващи QTc-интервала, или при пациенти със значимо предшестващо сърдечно заболяване или електролитни нарушения.

Педиатрична популация

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

Наличните данни при деца не показват повлияване на растежа и пубертета. Въпреки това не са известни дълготрайните ефекти върху способността за изучаване, интелекта, растежа, ендокринните функции, пубертета и възпроизводствения потенциал.

Съдържание на натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Антиепилептични лекарствени продукти

Данните от клинични проучвания при възрастни, преди пускане 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 лекарства не влияят върху фармакокинетиката на леветирацетам.

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

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 стационарните серумни 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), блокер на бъбречната тубулна секреция, инхибира реналния клирънс на първичния метаболит, но не и на леветирацетам. Въпреки това концентрацията на този метаболит остава ниска.

Метотрексат

Съобщено е, че едновременното приложение на леветирацетам и метотрексат намалява клирънса на метотрексат, което води до повишена концентрация/задържане на метотрексат в кръвта до потенциално токсични нива. Нивата на метотрексат и леветирацетам в кръвта трябва да се проследяват внимателно при пациенти, лекувани едновременно с двете лекарства.

Перорални контрацептиви и други фармакокинетични взаимодействия

Леветирацетам 1 000 mg дневно не повлиява фармакокинетиката на оралните контрацептиви (етинилестрадиол и левоноргестрел); ендокринните параметри (лутенизиращ 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, орални контрацептиви и варфарин не повлиява фармакокинетиката на леветирацетам.

Слабителни

Има изолирани съобщения за намаление на ефикасността на леветирацетам, когато осмотичното слабително макрогол се прилага едновременно с перорален леветирацетам. Следователно, макрогол не трябва да се приема през устата в продължение на 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 е 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 основните 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 изходното ниво преди бременността). Затова на бременните жени трябва да се осигурят подходящи медицински грижи.

Кърмене

Леветирацетам се отделя в кърмата, затова 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 клинични данни, потенциалния риск за хора не е известен.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Леветирацетам не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини. Поради възможна различна индивидуална чувствителност при някои пациенти, в началото на лечението или при последващо увеличаване 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 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 отворени разширени проучвания, както и постмаркетинговият 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.

Табулиран списък на нежеланите лекарствени реакции

Проявените нежелани лекарствени реакции при клинични изпитвания (при възрастни, юноши, деца и кърмачета над 1 месец) или от постмаркетингов опит са изброени по системно - органна класификация 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>СОК по MedDRA</u>	<u>Категории по честота</u>				
	<u>Много чести</u>	<u>Чести</u>	<u>Нечести</u>	<u>Редки</u>	<u>Много редки</u>
<u>Инфекции и инфестации</u>	назофарингити			инфекции	
<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) ⁽¹⁾ , свръхчувствителност (включително ангиоедем и анафилаксия)	
<u>Нарушения на метаболизма и храненето</u>		анорексия	намаляване на теглото, повишаване на теглото	хипонатриемия	

<u>СОК по MedDRA</u>	<u>Категории по честота</u>				
	<u>Много чести</u>	<u>Чести</u>	<u>Нечести</u>	<u>Редки</u>	<u>Много редки</u>
<u>Психични нарушения</u>		депресия, враждеб- ност/ агресивност, безпокойс- тво, безсъние, нервност/ раздразни- телност	опит за самоубийство, суицидна идеация, психотично разстройство, необичайно поведение, халюцинации, гняв, състояние на обърканост, паническа атака, емоционална нестабилност/ промени в настроението, тревожност	извършено самоубийство, личностни нарушения, абнормно мислене, делириум	обсесивно- компулсивно разстройст- во ⁽²⁾
<u>Нарушения на нервната система</u>	сомнолент- ност, главоболие	конвулсии, нарушение на равнове- сието, 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 ⁽³⁾	
<u>Нарушения на очите</u>			диплопия, замъглено зрение		
<u>Нарушения на ухото и лабиринта</u>		вертиго			
<u>Сърдечни нарушения</u>				Удължен QT- интервал в електрокар- диограмата	
<u>Респираторни, гърдни и медиастинални нарушения</u>		кашлица			
<u>Стомашно- чревни нарушения</u>		болки в корема, диария, диспепсия, повръщане, гадене		Панкреатит	
<u>Хепатобилиарни нарушения</u>			абнормни результати при функционални чернодробни тестове	чернодробна недостатъчност, хепатит	

СОК по MedDRA	Категории по честота				
	Много чести	Чести	Нечести	Редки	Много редки
<u>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</u>		обрив	алопеция, екзема, пруритус,	токсична епидермална некролиза, синдром на Stevens-Johnson, еритема мултиформе	
<u>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</u>			мускулна слабост, миалгия	Рабдомиолиза и повишена креатинин фосфокиназа в кръвта ⁽³⁾	
<u>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</u>				остра бъбречна недостатъчност	
<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 обсессивно-компулсивни разстройства (*obsessive-compulsive disorders*, OCD) при пациенти със съпътстваща анамнеза за OCD или психиатрични разстройства.

(3) Значително по-високо разпространение се наблюдава при пациенти от японски произход в сравнение при 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 сопирамат. При няколко случая на алопеция се наблюдава възстановяване след преустановяване на Керпра. При някои от случаите на панцитопения е установено потискане на костния мозък.

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 плацебоконтролирани и отворени разширени проучвания. Шестдесет 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 отворени разширени проучвания. В плацебо-контролирани проучвания 233 от тези пациенти са били лекувани с леветирацетам. В тези две педиатрични възрастови групи, тези данни са допълнени с постмаркетингов 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 за леветирацетам при деца с епилепсия на възраст под 12 месеца.

Профилът на нежеланите реакции на леветирацетам е по принцип подобен при различните възрастови групи и в рамките на одобрените показания, свързани с епилепсията. Безопасността при педиатрични пациенти в плацебо-контролирани клинични проучвания са в съответствие с профила на безопасност на леветирацетам при възрастни, с изключение на поведенческите и психиатрични 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 Керпра не се различава (не е по-лоша) спрямо 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, отворено 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 национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Симптоми

Сомнолентност, тревожност, агресия, понижена степен на съзнание, потискане на дишането и кома са били наблюдавани при предозиране на Керпра.

Мерки при предозиране

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. Ефекта на отделяне при диализа е 60% за леветирацетам и 74% за първичния метаболит.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

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

Активното вещество леветирацетам е пиролидоново производно (S-енантиомер на *α*-ethyl-2-oxo-1-pyrrolidine acetamide), химически без връзка 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 намалява редуцията в потока в GABA- и глицин-зависимите каналчета, индуцирани от цинк и b-карболини. Нещо повече, в *in vitro* проучвания, леветирацетам демонстрира свързване 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 в 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 про-конвулсивен ефект. Първичният метаболит е неактивен. При хора активността по отношение, както на парциалните, така и на генерализираните епилептични състояния (епилептиформно освобождаване /фотопароксизмален отговор) потвърждава широката 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 и повече месеца с епилепсия.

При възрастни, ефикасността на леветирацетам е доказана в 3 двойно-слепи, плацебо-контролирани проучвания с 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, процента на пациентите достигнали 50% или по-високо намаление, спрямо изходното ниво, на честотата на парциалните пристъпи за седмица при постоянна доза (12/14 седмици) е 27,7%, 31,6% и 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 получавали леветирацетам като постоянна доза 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 4-годишна възраст), ефикасността на леветирацетам е установена в двойно-сляпо, плацебо контролирано проучване, включващо 116 пациенти и с продължителност на лечението 5 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, 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 месец до 6 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 (процентът 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 определени по случаен начин 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, установената абсолютна разлика между терапиите е 0,2% (95% CI: -7,8 8,2). Повече от половината от пациентите остават без да 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, който са се повлияли от допълваща терапия с леветирацетам (36 възрастни пациента 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 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 има висока степен на разтворимост и проникване. Фармакокинетичният му профил е линеен с ниска интра-индивидуална и интер-индивидуална 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 нива могат да бъдат предвидени в зависимост от оралната доза леветирацетам изразени в mg/kg телесна маса. Ето защо не е необходимо следене на плазмените нива леветирацетам.

При възрастни и деца е установена значима взаимовръзка между слюнчената и плазмена концентрация (съотношението слюнка/плазма по отношение на концентрацията варира от 1 до 1,7 при оралната таблетна форма и 4 часа след приема на пероралния разтвор).

Възрастни и юноши

Абсорбция

Леветирацетам се абсорбира бързо след перорално приложение. Абсолютната перорална бионаличност е близка до 100%. Пикови плазмени концентрации (C_{max}) се достигат 1,3 часа след приема. Стационарно състояние се достига след два дни при схема на приемане 2 пъти дневно.

Пиковите концентрации (C_{max}) са обичайно 31 $\mu\text{g/ml}$ и 43 $\mu\text{g/ml}$ съответно след еднократна доза 1 000 mg и многократно, два пъти дневно приложение на 1 000 mg. Степента на абсорбция не зависи от дозата и не се влияе от храната.

Разпределение

Няма данни за тъканното разпределение при хора.

Нито леветирацетам, нито неговия първичен метаболит се свързват в значителна степен с плазмените протеини (< 10%). Обема 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, ucb L057, не участват чернодробните цитохром P₄₅₀ изоформи. Хидролизата на

ацетамидната група е установена в голям брой тъкани, включително кръвни клетки. Метаболитът *ucb* L057 е фармакологично неактивен.

Установени са също и два второстепенни метаболита. Единият се получава от хидроксилането (1,6% от дозата), а другият от отварянето на пиролидоновия пръстен (0,9% от дозата). Другите неидентифицирани компоненти са 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 у хората - цитохром P₄₅₀ (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 никакъв ефект върху CYP1A2, SULT1E1 или UGT1A1. Леветирацетам слабо индуцира CYP2B6 и CYP3A4. *In vitro* данните и *in vivo* данните за взаимодействия с пероралните контрацептиви, дигоксин и варфарин показват, че *in vivo* не се очаква значимо индуциране на ензими. Затова малко вероятно е взаимодействие на Керрга с други вещества.

Елиминиране

Плазменият полуживот при възрастни е 7 ± 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). Отделянето чрез изпражненията е само за 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 *ucb* L057 е съответно 0,6 и 4,2 ml/min/kg и показва, че леветирацетам се отделя чрез гломерулна филтрация с последваща тубулна реабсорбция, и че първичният метаболит също се отделя чрез тубулна секреция в допълнение на гломерулната филтрация.

Елиминирането на леветирацетам корелира с креатининовия клирънс.

Хора в старческа възраст

При пациенти в старческа възраст полуживотът е увеличен с около 40% (10 до 11 часа). Това е свързано с намаляване на бъбречната функция при тази популация (вж. точка 4.2).

Бъбречно увреждане

Привидният телесен клирънс на леветирацетам и неговия първичен метаболит корелира с креатининовия клирънс. Ето защо се препоръчва адаптиране на поддържащата дневна доза на Керрга на базата на креатининовия клирънс при пациенти със средно до тежко бъбречно увреждане (вж. точка 4.2).

При пациенти в краен стадий на бъбречна недостатъчност с анурия, полуживотът е приблизително 25 и 3,1 часа съответно през интердиализния и интрадиализния период. По време на обичайната 4-ри 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 приемане 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 на възрастни с епилепсия.

След многократно перорално приложение (20 до 60 mg/kg/дневно) при деца с епилепсия (4-12 години), леветирацетам се абсорбира бързо. Пикови плазмени концентрации се достигат 0,5 до 1 час след приема. Наблюдавано е линейно и пропорционално на дозата повишаване за пиковите плазмени концентрации и площта под кривата. Полуживотът 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 пикови плазмени концентрации се достигат 1 час след приема. Фармакокинетичните резултати показват, че полуживотът е по-кратък (5,3 часа), в сравнение с това 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 популационния фармакокинетичен анализ, проведен при пациенти от 1-месечна до 16-годишна възраст, телесното тегло е значимо свързано с привидния телесен клирънс (клирънсът се повишава с повишаването на телесното тегло) и телесния обем на разпределение. Възрастта също влияе върху двата параметъра. Този ефект е изразен по-скоро при кърмачетата и намалява при увеличение на възрастта, като става незначителен около 4-годишна възраст.

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

5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклиничните данни, съгласно общоприетите изследвания на безопасността, фармакологията, генотоксичността и карциногенен потенциал, не показват извънреден риск при човека.

Нежелани лекарствени реакции, които не са наблюдавани по време на клиничните проучвания, но 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 повишаване 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/m² или базата на експозицията) при родителите и F1 поколение.

Проведени са две ембрио-феталното (ЕФР) развитие 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 промени в скелета/малки аномалии. Липсва ефект върху смъртността на ембрионите и липсва повишение на честотата на малформациите. NOAEL (No Observed Adverse Effect Level, Ниво, при което не се наблюдават нежелани реакции) е 3 600 mg/kg/ден при бременни женски плъхове (x 12 максималната препоръчана дневна доза при хора МПДХ, на mg/m²база) и 1 200 mg/kg/ден при фетусите.

Проведени са четири проучвания на ембрио-феталното развитие при зайци, покриващи дози от 200, 600, 800, 1 200 и 1 800 mg/kg/ден. Доза от 1 800 mg/kg/ден е предизвикала забележима токсичност при майката и намаление на теглото на плода, свързано с повишен риск от плод със сърдечно-съдови/скелетни аномалии. NOAEL е < 200 mg/kg/ден при майката и 200 mg/kg/ден при плода (равно на МПДХ на mg/m²база).

Пери- и постнатално проучване на развитието при плъхове с дози леветирацетам от 70, 350 и 1 800 mg/kg/ден. NOAEL е ≥ 1800 mg/kg/ден за F0 женски и за преживяемостта, растежа и развитието на F1 поколение до отбиването им (x 6 МПДХ на mg/m²база).

Проучвания на развитието в неонатална и млада възраст при животни (плъхове и кучета) не показват нежелани ефекти по отношение на стандартното развитие или съзряване при дози до 1800 mg/kg/дневно (x 6 – x 17 МПДХ на mg/m²база).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Кроскармелоза натрий

Макрогол 6 000

Силициев диоксид, колоиден безводен

Магнезиев стеарат

Филмово покритие

Поливинилов алкохол – частично хидролизиран

Титанов диоксид (Е 171)

Макрогол 3 350

Талк

Индигокармин алуминиев лак (Е 132)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква особени условия за съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Блистери от алуминий/PVC, поставени в картонени кутии, съдържащи 20, 30, 50, 60, 100 филмирани таблетки и групови опаковки, съдържащи 200 (2 опаковки по 100) филмирани таблетки.

Перфорирани еднодозови блистери от алуминий/PVC, поставени в картонени кутии, съдържащи 100 x 1 филмирана таблетка.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

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

UCB Pharma SA
Allée de la Recherche 60
B-1070 Brussels
Белгия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/00/146/001
EU/1/00/146/002
EU/1/00/146/003
EU/1/00/146/004
EU/1/00/146/005
EU/1/00/146/029
EU/1/00/146/034

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

Дата на първо разрешаване: 29 септември 2000 г.
Дата на последно подновяване: 20 август 2015 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Керпра 500 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 500 mg леветирацетам (levetiracetam).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Жълти, продълговати таблетки с размер 16 mm, с делителна черта и вдлъбнат релефен код “ucb” и “500” върху едната страна.

Делителната черта е само за улесняване на счупването с цел по-лесно поглъщане, а не за разделяне на равни дози.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Керпра е показана за монотерапия при лечение на парциални пристъпи със или без вторична генерализация при възрастни и юноши на възраст 16 и повече години с новодиагностицирана епилепсия.

Керпра е показана за допълващо лечение на:

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

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Парциални пристъпи

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

Всички показания

Възрастни (³ 18 години) и юноши (12-17 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 относно необходимостта от намаляване на пристъпите спрямо потенциалните нежелани ефекти. Тази доза може да се повиши до 500 mg два пъти дневно след две седмици.

В зависимост от клиничният отговор и поносимостта дневната доза може да се увеличи 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 250 mg или 500 mg два пъти дневно.

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

Лекарят трябва да предпише най-подходящата лекарствена форма, опаковка и количество на активното вещество в дозова единица, в зависимост от теглото, възрастта и дозата. Вижте точка *Педиатрична популация* за корекция на дозата в зависимост от теглото.

Спиране на лечението

Ако трябва да се спре лечението с леветирацетам, препоръчва се това да става постепенно (например при възрастни и юноши с тегло над 50 kg: дозата се намалява с 500 mg два пъти дневно на всеки две до четири седмици; при кърмачета над 6 месеца, деца и юноши с тегло под 50 kg: намаляването на дозата не трябва да превишава 10 mg/kg два пъти дневно на всеки две седмици; при кърмачета (под 6 месеца): намаляването на дозата не трябва да надвишава 7 mg/kg два пъти дневно на всеки две седмици).

Специални популации

Старческа възраст (65 години и по-възрастни)

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 (CL_{cr}). При възрастни и юноши с тегло над 50 kg CL_{cr} в ml/min може да се определи от серумния креатинин (mg/dl) чрез следната формула:

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

Като CL_{cr} се адаптира спрямо телесната повърхност (BSA) както следва:

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

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

Група	Креатининов клирънс (ml/min/1,73m ²)	Доза и честота на прилагане
Нормална функция	≥ 80	500 до 1 500 mg два пъти дневно
Лека степен на нарушена функция	50 – 79	500 до 1 000 mg два пъти дневно
Умерена степен на нарушена функция	30 – 49	250 до 750 mg два пъти дневно
Тежка степен на нарушена функция	< 30	250 до 500 mg два пъти дневно
Пациенти в краен стадий на бъбречна недостатъчност подлежащи на диализа ⁽¹⁾	-	500 до 1000 mg веднъж дневно ⁽²⁾

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

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

При деца с бъбречни увреждания, дозата 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 с бъбречни увреждания.

CL_{cr} в $ml/min/1,73 m^2$ е възможно да се определи от изчисляването на серумния креатинин (mg/dl) за по-малки юноши, деца и кърмачета с помощта на следната формула (формула на Schwartz):

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

$k_s = 0,45$ при кърмачета до 1-годишна възраст; $k_s = 0,55$ при деца под 13 години и девойки; $k_s = 0,7$ 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 ($ml/min/1,73m^2$)	Доза и честота на дозиране ⁽¹⁾	
		Кърмачета от 1 до 6 месеца	Кърмачета от 6 до 23 месеца, деца и юноши с тегло под 50 kg
Нормална	≥ 80	7 до 21 mg/kg (0,07 до 0,21 ml/kg) два пъти дневно	10 до 30 mg/kg (0,10 до 0,30 ml/kg) два пъти дневно
Лека	50-79	7 до 14 mg/kg (0,07 до 0,14 ml/kg) два пъти дневно	10 до 20 mg/kg (0,10 до 0,20 ml/kg) два пъти дневно
Умерена	30-49	3,5 до 10,5 mg/kg (0,035 до 0,105 ml/kg) два пъти дневно	5 до 15 mg/kg (0,05 до 0,15 ml/kg) два пъти дневно
Тежка	< 30	3,5 до 7 mg/kg (0,035 до 0,07 ml/kg) два пъти дневно	5 до 10 mg/kg (0,05 до 0,10 ml/kg) два пъти дневно
Пациенти в краен стадий на бъбречна недостатъчност провеждащи диализа	-	7 до 14 mg/kg (0,07 до 0,14 ml/kg) веднъж дневно ^{(2) (4)}	10 до 20 mg/kg (0,10 до 0,20 ml/kg) веднъж дневно ^{(3) (5)}

⁽¹⁾ Керпра перорален разтвор трябва да се използва при дози под 250 mg, при дози, които не са кратни на 250 mg, когато препоръчаната доза не може да се постигне с приемането на няколко таблетки, както и при пациенти, които не могат да преглъщат таблетки.

⁽²⁾ Препоръчва се натоварваща доза от 10,5 mg/kg (0,105 ml/kg) през първия ден на лечение с леветирацетам.

⁽³⁾ Препоръчва се натоварваща доза от 15 mg/kg (0,15 ml/kg) през първия ден на лечение с леветирацетам.

⁽⁴⁾ След диализа се препоръчва допълнителна доза от 3,5 до 7 mg/kg (0,035 до 0,07 ml/kg).

⁽⁵⁾ След диализа се препоръчва допълнителна доза от 5 до 10 mg/kg (0,05 до 0,10 ml/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 $< 60 ml/min/1,73m^2$ се препоръчва 50% намаление на дневната поддържаща доза.

Педиатрична популация

Лекарят трябва да предпише най-подходящата лекарствена форма, във форма и количество на активното вещество в дозова единица, в зависимост от възрастта, теглото и дозата.

Таблетната форма не е адаптирана за употреба при кърмачета и деца на възраст под 6 години. Керрга перорален разтвор е предпочитаната форма за употреба при тази популация. 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 Керрга перорален разтвор.

Монотерапия

Безопасността и ефективността на Керрга при деца и юноши под 16 години като монотерапия не е установена.
Няма налични данни.

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

Моля, вижте горния раздел за възрастни (≥ 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 (2-11 години) и юноши (12-17 години) с тегло под 50 kg

Керрга перорален разтвор е предпочитана лекарствена форма за употреба при кърмачета и деца под 6-годишна възраст.

При деца над 6 години, Керрга перорален разтвор трябва да се използва при дози под 250 mg, при дози, които не са кратни на 250 mg, когато препоръчваната 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 е 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 като при възрастни при всички показания.

Моля, вижте горния раздел за възрастни (≥ 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 6 месеца

При кърмачета се прилага перорален разтвор.

Начин на приложение

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

4.3 Противопоказания

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

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Бъбречно увреждане

Прилагането на леветирацетам при пациенти с бъбречно увреждане изисква 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, левкопения, тромбоцитопения и панцитопения) са описани във връзка с приложението на леветирацетам, случващо се обикновено в началото на лечението. Пълната кръвна картина се препоръчва при пациенти, които получават значителна слабост, пирексия, повтарящи 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 малък, но повишен риск от поява на суицидни мисли и поведение. Механизмът на този риск не е известен.

Затова 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 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 предвид преустановяване, моля вижте точка 4.2.

Влошаване на пристъпите

Както се наблюдава и при другите видове антиепилептични лекарства, и при леветирацетам в редки случаи може да се засили честотата или тежестта на пристъпите. Този парадоксален ефект се съобщава обикновено през първия месец след започване или след увеличаване на дозата на леветирацетам и е обратим при прекратяване на приема или намаляване на дозата на лекарството. 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 в електрокардиограмата

По време на постмаркетинговото наблюдение са установени редки случаи на удължаване на QT-интервала в ЕКГ. Леветирацетам трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с удължаване на QTc-интервала, при пациенти, лекувани съпътстващо с лекарства, повлияващи QTc-интервала, или при пациенти със значимо предшестващо сърдечно заболяване или електролитни нарушения.

Педиатрична популация

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

Наличните данни при деца не показват повлияване на растежа и пубертета. Въпреки това не са известни дълготрайните ефекти върху способността за изучаване, интелекта, растежа, ендокринните функции, пубертета и възпроизводствения потенциал.

Съдържание на натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Антиепилептични лекарствени продукти

Данните от клинични проучвания при възрастни, преди пускане 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 лекарства не влияят върху фармакокинетиката на леветирацетам.

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

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 стационарните серумни 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), блокер на бъбречната тубулна секреция, инхибира реналния клирънс на първичния метаболит, но не и на леветирацетам. Въпреки това концентрацията на този метаболит остава ниска.

Метотрексат

Съобщено е, че едновременно приложение на леветирацетам и метотрексат намалява клирънса на метотрексат, което води до повишена концентрация/задържане на метотрексат в кръвта до потенциално токсични нива. Нивата на метотрексат и леветирацетам в кръвта трябва да се проследяват внимателно при пациенти, лекувани едновременно с двете лекарства.

Перорални контрацептиви и други фармакокинетични взаимодействия

Леветирацетам 1 000 mg дневно не повлиява фармакокинетиката на оралните контрацептиви (етинилестрадиол и левоноргестрел); ендокринните параметри (лутенизиращ хормон и прогестерон) не се променят. Леветирацетам 2 000 mg дневно не повлиява фармакокинетиката на дигоксин и варфарин; протромбиновото време не се променя. Едновременно приемане с дигоксин, орални контрацептиви и варфарин не повлиява фармакокинетиката на леветирацетам.

Слабителни

Има изолирани съобщения за намаление на ефикасността на леветирацетам, когато осмотичното слабително макрогол се прилага едновременно с перорален леветирацетам. Следователно, макрогол не трябва да се приема през устата в продължение на един час преди и един час след приемане на леветирацетам.

Храна и алкохол

Степента на абсорбция на леветирацетам не се променя от храната, но скоростта на абсорбция е 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 основните 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 счита, 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 изходното ниво преди бременността). Затова на бременните жени трябва да се осигурят подходящи медицински грижи.

Кърмене

Леветирацетам се отделя в кърмата, затова 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 клинични данни, потенциалния риск за хора не е известен.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Леветирацетам не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини. Поради възможна различна индивидуална чувствителност при някои пациенти, в началото на лечението или при последващо увеличаване 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 реакции, представени по-долу, се основава на анализа на сборни плацебо-контролирани клинични изследвания за всички изследвани показания, включващи общо 3 416 пациенти, лекувани с леветирацетам. Тези данни са допълнени с употребата на леветирацетам в съответните отворени разширени проучвания, както и постмаркетинговият 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.

Табулиран списък на нежеланите лекарствени реакции

Проявените нежелани лекарствени реакции при клинични изпитвания (при възрастни, юноши, деца и кърмачета над 1 месец) или от постмаркетингов опит са изброени по системно - органна класификация 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>СОК по MedDRA</u>	<u>Категории по честота</u>				
	<u>Много чести</u>	<u>Чести</u>	<u>Нечести</u>	<u>Редки</u>	<u>Много редки</u>
<u>Инфекции и инфестации</u>	назофарингити			инфекции	
<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) ⁽¹⁾ , свръхчувствителност (включително ангиоедем и анафилаксия)	
<u>Нарушения на метаболизма и храненето</u>		анорексия	намаляване на теллото, повишаване на теллото	хипонатриемия	

<u>СОК по MedDRA</u>	<u>Категории по честота</u>				
	<u>Много чести</u>	<u>Чести</u>	<u>Нечести</u>	<u>Редки</u>	<u>Много редки</u>
<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, паническа атака, емоционална нестабилност/промени в настроението, тревожност	извършено самоубийство, личностни нарушения, абнормно мислене, делириум	обсесивно-компулсивно разстройство ⁽²⁾
<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 ⁽³⁾	
<u>Нарушения на очите</u>			диплопия, замъглено зрение		
<u>Нарушения на ухото и лабиринта</u>		вертиго			
<u>Сърдечни нарушения</u>				Удължен QT-интервал в 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 при функционални чернодробни тестове	чернодробна недостатъчност, хепатит	

<u>СОК по MedDRA</u>	<u>Категории по честота</u>				
	<u>Много чести</u>	<u>Чести</u>	<u>Нечести</u>	<u>Редки</u>	<u>Много редки</u>
<u>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</u>		обрив	алопеция, екзема, пруритус,	токсична епидермална некролиза, синдром на Stevens-Johnson, еритема мултиформе	
<u>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</u>			мускулна слабост, миалгия	Рабдомиолиза и повишена креатинин фосфокиназа в кръвта ⁽³⁾	
<u>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</u>				остра бъбречна недостатъчност	
<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 обесивно-компулсивни разстройства (*obsessive-compulsive disorders*, OCD) при пациенти със съпътстваща анамнеза за OCD или психиатрични разстройства.

(3) Значително по-високо разпространение се наблюдава при пациенти от японски произход в сравнение при 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.

При няколко случая на алопеция се наблюдава възстановяване след преустановяване на Керпра.

При някои от случаите на панцитопения е установено потискане на костния мозък.

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 плацебоконтролирани и отворени разширени проучвания. Шестдесет 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 отворени разширени проучвания. В плацебо-контролирани проучвания 233 от тези пациенти са били лекувани с леветирацетам. В тези две педиатрични възрастови групи, тези данни са допълнени с постмаркетингов 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 за леветирацетам при деца с епилепсия на възраст под 12 месеца.

Профилът на нежеланите реакции на леветирацетам е по принцип подобен при различните възрастови групи и в рамките на одобрените показания, свързани с епилепсията. Безопасността при педиатрични пациенти в плацебо-контролирани клинични проучвания са в съответствие с профила на безопасност на леветирацетам при възрастни, с изключение на поведенческите и психиатрични 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 неинфекциозен дизайн е оценило когнитивното и невропсихологичното действие на леветирацетам при деца от 4 до 16-годишна възраст с парциални пристъпи. Установено е, че Керрга не се различава (не е по-лоша) спрямо 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, отворено 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 **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.**

4.9 Предозиране

Симптоми

Сомнолентност, тревожност, агресия, понижена степен на съзнание, потискане на дишането и кома са били наблюдавани при предозиране на Керрга.

Мерки при предозиране

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. Ефекта на отделяне при диализа е 60% за леветирацетам и 74% за първичния метаболит.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

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

Активното вещество леветирацетам е пирролидоново производно (S-енантиомер на α -ethyl-2-oxo-1-pyrrolidine acetamide), химически без връзка 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 намалява редукцията в потока в GABA- и глицин-зависимите каналчета, индуцирани от цинк и b-карболини. Нещо повече, в *in vitro* проучвания, леветирацетам демонстрира свързване 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 в 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 про-конвулсивен 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 и повече месеца с епилепсия.

При възрастни, ефикасността на леветирацетам е доказана в 3 двойно-слепи, плацебо-контролирани проучвания с 1 000 mg, 2 000 mg или 3 000 mg/ден прилагани като 2 отделни дози с продължителност на лечението до 18 седмици. При сборно-груповия анализ, процента на пациентите достигнали 50% или по-високо намаление, спрямо изходното ниво на честотата на парциалните пристъпи за седмица при постоянна доза (12/14 седмици) е 27,7%, 31,6% и 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 получавали леветирацетам като постоянна доза от 60 mg/kg/дневно (прием два пъти на ден). 44,6% от пациентите приемащи леветирацетам и 19,6% от пациентите приемащи плацебо са достигнали 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 4-годишна възраст), ефикасността на леветирацетам е установена в двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване включващо 116 пациенти и с продължителност на лечението 5 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, 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 месец до 6 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 (процентът 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 определени по случаен начин 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, установената абсолютна разлика между терапиите е 0,2% (95% CI: -7,8 8,2). Повече от половината от пациентите остават без да получават пристъпи са били свободни от 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, който са се повлияли от допълваща терапия с леветирацетам (36 възрастни пациента 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 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 има висока степен на разтворимост и проникване. Фармакокинетичният му профил е линеен с ниска интра-индивидуална и интер-индивидуална 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 нива могат да бъдат предвидени в зависимост от оралната доза леветирацетам изразени в mg/kg телесна маса. Ето защо не е необходимо следене на плазмените нива леветирацетам.

При възрастни и деца е установена значима взаимовръзка между слюнчената и плазмена концентрация (съотношението слюнка/плазма по отношение на концентрацията варира от 1 до 1,7 при оралната таблетна форма и 4 часа след приема на пероралния разтвор).

Възрастни и юноши

Абсорбция

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

Пикови плазмени концентрации (C_{max}) се достигат 1,3 часа след приема.

Стационарно състояние се достига след два дни при схема на приемане 2 пъти дневно.

Пиковите концентрации (C_{max}) са обичайно 31 mg/ml и 43 mg/ml съответно след еднократна доза 1 000 mg и многократно, два пъти дневно приложение на 1 000 mg.

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

Разпределение

Няма данни за тъканното разпределение при хора.

Нито леветирацетам, нито неговия първичен метаболит се свързват в значителна степен с плазмените протеини (< 10%). Обема 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, *ucb L057*, не участват чернодробните цитохром P₄₅₀ изоформи. Хидролизата на ацетамидната група е установена в голям брой тъкани, включително кръвни клетки. Метаболитът *ucb L057* е фармакологично неактивен.

Установени са също и два второстепенни метаболита. Единият се получава от хидроксилирането (1,6% от дозата), а другият от отварянето на пиролидоновия пръстен (0,9% от дозата). Другите неидентифицирани компоненти са 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 у хората - цитохром P₄₅₀ (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 и 1A2), глюкуронил трансферазата (UGT1A1 AND 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 е без ефект върху CYP1A2, SULT1E1 или UGT1A1. Леветирацетам умерено индуцира CYP2B6 и CYP3A4. *In vitro* данните и *in vivo* данните за взаимодействия върху оралните контрацептиви, дигоксин и варфарин показват, че *in vivo* не се очаква значимо индуциране на ензими. Затова малко вероятно е взаимодействие на Керпра с други вещества.

Елиминиране

Плазменият полуживот при възрастни е 7 ± 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). Отделянето чрез изпражненията е само за 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 *ucb L057* е съответно 0,6 и 4,2 ml/min/kg и показва, че леветирацетам се отделя чрез гломерулна филтрация с последваща тубулна реабсорбция, и че първичният метаболит също се отделя чрез тубулна секреция в допълнение на гломерулната филтрация.

Елиминирането на леветирацетам корелира с креатининовия клирънс.

Хора в старческа възраст

При пациенти в старческа възраст полуживотът е увеличен с около 40% (10 до 11 часа). Това е свързано с намаляване на бъбречната функция при тази популация (вж. точка 4.2).

Бъбречно увреждане

Привидният телесен клирънс на леветирацетам и неговия първичен метаболит корелира с креатининовия клирънс. Ето защо се препоръчва адаптиране на поддържащата дневна доза на Керпра на базата на креатининовия клирънс при пациенти със средно до тежко бъбречно увреждане (вж. точка 4.2).

При пациенти в краен стадий на бъбречна недостатъчност с анурия, полуживотът е приблизително 25 и 3,1 часа съответно през интердиализния и интрадиализния период.

По време на обичайната 4-ри 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 приемане 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 на възрастни с епилепсия.

След многократно перорално приложение (20 до 60 mg/kg/дневно) при деца с епилепсия (4-12 години), леветирацетам се абсорбира бързо. Пикови плазмени концентрации се достигат 0,5 до 1 час след приема. Наблюдавано е линейно и пропорционално на дозата повишаване за пиковите плазмени концентрации и площта под кривата. Полуживотът 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 пикови плазмени концентрации се достигат 1 час след приема. Фармакокинетичните резултати показват, че полуживотът е по-кратък (5,3 часа), в сравнение с това 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 популационния фармакокинетичен анализ, проведен при пациенти от 1-месечна до 16-годишна възраст, телесното тегло е значимо свързано с привидния телесен клирънс (клирънсът се повишава с повишаването на телесното тегло) и телесния обем на разпределение. Възрастта също влияе върху двата параметъра. Този ефект е изразен по-скоро при кърмачетата и намалява при увеличение на възрастта, като става незначителен около 4-годишна възраст.

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

5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклиничните данни, съгласно общоприетите изследвания на безопасността, фармакологията, генотоксичността и карциногенен потенциал, не показват извънреден риск при човека.

Нежелани лекарствени реакции, които не са наблюдавани по време на клиничните проучвания но 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 повишаване на чернодробните ензими в плазмата.

Не са наблюдавани нежелани реакции върху мъжката и женската фертилност или репродукционната способност при плъхове в дози до 1800 mg/kg/ден (x 6 MRHD на mg/m² или базата на експозицията) при родителите и F1 поколение.

Проведени са две ембрио-феталното (ЕФР) развитие 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 промени в скелета/малки аномалии. Липсва ефект върху смъртността на ембрионите и липсва повишение на честотата на малформациите. NOAEL (No Observed Adverse Effect Level, Ниво, при което не се наблюдават нежелани реакции) е 3 600 mg/kg/ден при бременни женски плъхове (x 12 максималната препоръчана дневна доза при хора МПДХ, на mg/m2 база) и 1 200 mg/kg/ден при фетусите.

Проведени са четири проучвания на ембрио-феталното развитие при зайци, покриващи дози от 200, 600, 800, 1 200 и 1 800 mg/kg/ден. Доза от 1 800 mg/kg/ден е предизвикала забележима токсичност при майката и намаление на теглото на плода, свързано с повишен риск от плод със сърдечно-съдови/скелетни аномалии. NOAEL е < 200 mg/kg/ден при майката и 200 mg/kg/ден при плода (равно на МПДХ на mg/m2 база).

Пери- и постнатално проучване на развитието при плъхове с дози леветирацетам от 70, 350 и 1 800 mg/kg/ден. NOAEL е $\geq$ 1800 mg/kg/ден за F0 женски и за преживяемостта, растежа и развитието на F1 поколение до отбиването им (x 6 МПДХ на mg/m2 база).

Проучвания на развитието в неонатална и млада възраст при животни (плъхове и кучета) не показват нежелани ефекти по отношение на стандартното развитие или съзряване при дози до 1800 mg/kg/дневно (x 6 – x 17 МПДХ на mg/m2 база).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Кроскармелоза натрий

Макрогол 6 000

Силициев диоксид, колоиден безводен

Магнезиев стеарат

Филмово покритие

Поливинилов алкохол– частично хидролизиран

Титанов диоксид (Е 171)

Макрогол 3 350

Талк

Железен оксид жълт (Е 172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква особени условия за съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Блистери от алуминий/PVC, поставени в картонени кутии, съдържащи 10, 20, 30, 50, 60, 100, 120 филмирани таблетки и групови опаковки, съдържащи 200 (2 опаковки по 100) филмирани таблетки.

Перфорирани еднодозови блистери от алуминий/PVC, поставени в картонени кутии, съдържащи 100 x 1 филмирана таблетка.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

UCB Pharma SA
Allée de la Recherche 60
B-1070 Brussels
Белгия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/00/146/006
EU/1/00/146/007
EU/1/00/146/008
EU/1/00/146/009
EU/1/00/146/010
EU/1/00/146/011
EU/1/00/146/012
EU/1/00/146/013
EU/1/00/146/035

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

Дата на първо разрешаване: 29 септември 2000 г.
Дата на последно подновяване: 20 август 2015 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Керрга 750 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 750 mg леветирацетам (levetiracetam).

Помощни вещества с известно действие:

Всяка филмирана таблетка съдържа 0,19 mg сънсет жълто FCF (E 110).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Оранжеви, продълговати таблетки с размер 18 mm, с делителна черта и вдлъбнат релефен код “ucb” и “750” върху едната страна.

Делителната черта е само за улесняване на счупването с цел по-лесно поглъщане, а не за разделяне на равни дози.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Керрга е показана за монотерапия при лечение на парциални пристъпи със или без вторична генерализация при възрастни и юноши на възраст 16 и повече години с новодиагностицирана епилепсия.

Керрга е показана за допълващо лечение на:

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

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Парциални пристъпи

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

Всички показания

Възрастни (³ 18 години) и юноши (12-17 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 относно необходимостта от намаляване на пристъпите спрямо потенциалните нежелани ефекти. Тази доза може да се повиши до 500 mg два пъти дневно след две седмици.

В зависимост от клиничният отговор и поносимостта дневната доза може да се увеличи 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 250 mg или 500 mg два пъти дневно.

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

Лекарят трябва да предпише най-подходящата лекарствена форма, опаковка и количество на активното вещество в дозова единица, в зависимост от теглото, възрастта и дозата. Вижте точка *Педиатрична популация* за корекция на дозата в зависимост от теглото.

Спиране на лечението

Ако трябва да се спре лечението с леветирацетам, препоръчва се това да става постепенно (например при възрастни и юноши с тегло над 50 kg: дозата се намалява с 500 mg два пъти дневно на всеки две до четири седмици; при кърмачета над 6 месеца, деца и юноши с тегло под 50 kg: намаляването на дозата не трябва да превишава 10 mg/kg два пъти дневно на всеки две седмици; при кърмачета (под 6 месеца): намаляването на дозата не трябва да надвишава 7 mg/kg два пъти дневно на всеки две седмици).

Специални популации

Старческа възраст (65 години и по-възрастни)

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 (CL_{cr}). При възрастни и юноши с тегло над 50 kg CL_{cr} в ml/min може да се определи от серумния креатинин (mg/dl) чрез следната формула:

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

Като CL_{cr} се адаптира спрямо телесната повърхност (BSA) както следва:

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

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

Група	Креатининов клирънс (ml/min/1,73m ²)	Доза и честота на прилагане
Нормална функция	≥ 80	500 до 1 500 mg два пъти дневно
Лека степен на нарушена функция	50 - 79	500 до 1 000 mg два пъти дневно
Умерена степен на нарушена функция	30 - 49	250 до 750 mg два пъти дневно
Тежка степен на нарушена функция	< 30	250 до 500 mg два пъти дневно

Група	Креатининов клирънс (ml/min/1,73m ²)	Доза и честота на прилагане
Пациенти в краен стадий на бъбречна недостатъчност подлежащи на диализа ⁽¹⁾	-	500 до 1 000 mg веднъж дневно ⁽²⁾

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

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

При деца с бъбречни увреждания, дозата 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 с бъбречни увреждания.

CL_{cr} в ml/min/1,73 m² е възможно да се определи от изчисляването на серумния креатинин (mg/dl) за по-малки юноши, деца и кърмачета с помощта на следната формула (формула на Schwartz):

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

ks= 0,45 при кърмачета до 1-годишна възраст; ks= 0,55 при деца под 13 години и девойки; 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/1,73m ²)	Доза и честота на дозиране ⁽¹⁾	
		Кърмачета от 1 до 6 месеца	Кърмачета от 6 до 23 месеца, деца и юноши с тегло под 50 kg
Нормална	≥ 80	7 до 21 mg/kg (0,07 до 0,21 ml/kg) два пъти дневно	10 до 30 mg/kg (0,10 до 0,30 ml/kg) два пъти дневно
Лека	50-79	7 до 14 mg/kg (0,07 до 0,14 ml/kg) два пъти дневно	10 до 20 mg/kg (0,10 до 0,20 ml/kg) два пъти дневно
Умерена	30-49	3,5 до 10,5 mg/kg (0,035 до 0,105 ml/kg) два пъти дневно	5 до 15 mg/kg (0,05 до 0,15 ml/kg) два пъти дневно
Тежка	< 30	3,5 до 7 mg/kg (0,035 до 0,07 ml/kg) два пъти дневно	5 до 10 mg/kg (0,05 до 0,10 ml/kg) два пъти дневно
Пациенти в краен стадий на бъбречна недостатъчност провеждащи диализа	-	7 до 14 mg/kg (0,07 до 0,14 ml/kg) веднъж дневно ^{(2) (4)}	10 до 20 mg/kg (0,10 до 0,20 ml/kg) веднъж дневно ^{(3) (5)}

⁽¹⁾ Керрга перорален разтвор трябва да се използва при дози под 250 mg, при дози, които не са кратни на 250 mg, когато препоръчваната доза не може да се постигне с приемането на няколко таблетки, както и при пациенти, които не могат да преглъщат таблетки.

⁽²⁾ Препоръчва се натоварваща доза от 10,5 mg/kg (0,105 ml/kg) през първия ден на лечение с леветирацетам.

⁽³⁾ Препоръчва се натоварваща доза от 15 mg/kg (0,15 ml/kg) през първия ден на лечение с леветирацетам.

⁽⁴⁾ След диализа се препоръчва допълнителна доза от 3,5 до 7 mg/kg (0,035 до 0,07 ml/kg).

⁽⁵⁾ След диализа се препоръчва допълнителна доза от 5 до 10 mg/kg (0,05 до 0,10 ml/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 $< 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ се препоръчва 50% намаление на дневната поддържаща доза.

Педиатрична популация

Лекарят трябва да предпише най-подходящата лекарствена форма, във форма и количество на активното вещество в дозова единица, в зависимост от възрастта, теглото и дозата.

Таблетната форма не е адаптирана за употреба при кърмачета и деца на възраст под 6 години. Керрга перорален разтвор е предпочитаната форма за употреба при тази популация. 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 Керрга перорален разтвор.

Монотерапия

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

Няма налични данни.

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

Моля, вижте горния раздел за възрастни (≥ 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 (2-11 години) и юноши (12-17 години) с тегло под 50 kg

Керрга перорален разтвор е предпочитана лекарствена форма за употреба при кърмачета и деца под 6-годишна възраст.

При деца над 6 години, Керрга перорален разтвор трябва да се използва при дози под 250 mg, при дози, които не са кратни на 250 mg, когато препоръчаната 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 е 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 като при възрастни при всички показания. Моля, вижте горния раздел за възрастни (≥ 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 6 месеца

При кърмачета се прилага перорален разтвор.

Начин на приложение

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

4.3 Противопоказания

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

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Бъбречно увреждане

Прилагането на леветирацетам при пациенти с бъбречно увреждане изисква 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, левкопения, тромбоцитопения и панцитопения) са описани във връзка с приложението на леветирацетам, случващо се обикновено в началото на лечението. Пълната кръвна картина се препоръчва при пациенти, които получат значителна слабост, пирексия, повтарящи 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 малък, но повишен риск от поява на суицидни мисли и поведение. Механизмът на този риск не е известен.

Затова 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 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 предвид преустановяване, моля вижте точка 4.2.

Влошаване на пристъпите

Както се наблюдава и при другите видове антиепилептични лекарства, и при леветирацетам в редки случаи може да се засили честотата или тежестта на пристъпите. Този парадоксален ефект се съобщава обикновено през първия месец след започване или след увеличаване на дозата на леветирацетам и е обратим при прекратяване на приема или намаляване на дозата на лекарството. 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 в електрокардиограмата

По време на постмаркетинговото наблюдение са установени редки случаи на удължаване на QT-интервала в ЕКГ. Леветирацетам трябва да се използва с повишено внимание при пациенти

с удължаване на QTc-интервала, при пациенти, лекувани съпътстващо с лекарства, повлияващи QTc-интервала, или при пациенти със значимо предшестващо сърдечно заболяване или електролитни нарушения.

Педиатрична популация

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

Наличните данни при деца не показват повлияване на растежа и пубертета. Въпреки това не са известни дълготрайните ефекти върху способността за заучаване, интелекта, растежа, ендокринните функции, пубертета и възпроизводствения потенциал.

Помощни вещества

Керрга 750 mg филмирани таблетки съдържа оцветителя Е 110, който може да предизвика алергични реакции.

Съдържание на натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Антиепилептични лекарствени продукти

Данните от клинични проучвания при възрастни, преди пускане 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 лекарства не влияят върху фармакокинетиката на леветирацетам.

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

Ретроспективната оценка на фармакокинетичните взаимодействия при деца и юноши с епилепсия (4 до 17 години), потвърждава, че допълващото перорално приложен леветирацетам не повлиява стационарните серумни 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), блокатор на бъбречната тубулна секреция, инхибира реналния клирънс на първичния метаболит, но не и на леветирацетам. Въпреки това концентрацията на този метаболит остава ниска.

Метотрексат

Съобщено е, че едновременното приложение на леветирацетам и метотрексат намалява клирънса на метотрексат, което води до повишена концентрация/задържане на метотрексат в кръвта до потенциално токсични нива. Нивата на метотрексат и леветирацетам в кръвта трябва да се проследяват внимателно при пациенти, лекувани едновременно с двете лекарства.

Перорални контрацептиви и други фармакокинетични взаимодействия

Леветирацетам 1 000 mg дневно не повлиява фармакокинетиката на оралните контрацептиви (етинилестрадиол и левоноргестрел); ендокринните параметри (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, орални контрацептиви и варфарин не повлиява фармакокинетиката на леветирацетам.

Слабителни

Има изолирани съобщения за намаление на ефикасността на леветирацетам, когато осмотичното слабително макрогол се прилага едновременно с перорален леветирацетам. Следователно, макрогол не трябва да се приема през устата в продължение на 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 е 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 основните 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 изходното ниво преди бременността). Затова на бременните жени трябва да се осигурят подходящи медицински грижи.

Кърмене

Леветирацетам се отделя в кърмата, затова 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 клинични данни, потенциалния риск за хора не е известен.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Леветирацетам не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини. Поради възможна различна индивидуална чувствителност при някои пациенти, в началото на лечението или при последващо увеличаване 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 реакции, представени по-долу, се основава на анализа на сборни плацебо-контролирани клинични изследвания за всички изследвани показания, включващи общо 3 416 пациенти, лекувани с леветирацетам. Тези данни са допълнени с употребата на леветирацетам в съответните отворени разширени проучвания, както и постмаркетинговият 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.

Табулиран списък на нежеланите лекарствени реакции

Проявените нежелани лекарствени реакции при клинични изпитвания (при възрастни, юноши, деца и кърмачета над 1 месец) или от постмаркетингов опит са изброени по системо - органна класификация 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 ($< 1/10\,000$).

СОК по MedDRA	Категории по честота				
	Много чести	Чести	Нечести	Редки	Много редки
<u>Инфекции и инфестации</u>	назофарингити			Инфекции	
<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) ⁽¹⁾ , свръхчувствителност (включително ангиоедем и анафилаксия)	
<u>Нарушения на метаболизма и храненето</u>		анорексия	намаляване на теглото, повишаване на теглото	Хипонатриемия	

<u>СОК по MedDRA</u>	<u>Категории по честота</u>				
	<u>Много чести</u>	<u>Чести</u>	<u>Нечести</u>	<u>Редки</u>	<u>Много редки</u>
<u>Психични нарушения</u>		депресия, враждебност/агресивност, безпокойство, безсъние, нервност/раздражителност	опит за самоубийство, суицидна идеация, психотично разстройство, необичайно поведение, халюцинации, гняв, състояние на обърканост, паническа атака, емоционална нестабилност/промени в настроението, тревожност	извършено самоубийство, личностни нарушения, абнормно мислене, делириум	обсесивно-компулсивно разстройство ⁽²⁾
<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 ⁽³⁾	
<u>Нарушения на очите</u>			диплопия, замъглено зрение		
<u>Нарушения на ухото и лабиринта</u>		вертиго			
<u>Сърдечни нарушения</u>				Удължен QT-интервал в 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 при функционални чернодробни тестове	чернодробна недостатъчност, хепатит	

СОК по MedDRA	Категории по честота				
	Много чести	Чести	Нечести	Редки	Много редки
<u>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</u>		обрив	алопеция, екзема, пруритус,	токсична епидермална некролиза, синдром на Stevens-Johnson, еритема мултиформе	
<u>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</u>			мускулна слабост, миалгия	Рабдомиолиза и повишена креатинин фосфокиназа в кръвта ⁽³⁾	
<u>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</u>				остра бъбречна недостатъчност	
<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 обесивно-компулсивни разстройства (*obsessive-compulsive disorders*, OCD) при пациенти със съпътстваща анамнеза за OCD или психиатрични разстройства.

(3) Значително по-високо разпространение се наблюдава при пациенти от японски произход в сравнение при 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 алопеция се наблюдава възстановяване след преустановяване на Керрга. При някои от случаите на панцитопения е установено потискане на костния мозък.

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 плацебоконтролирани и отворени разширени проучвания. Шестдесет 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 отворени разширени проучвания. В плацебо-контролирани проучвания 233 от тези пациенти са били лекувани с леветирацетам. В тези две педиатрични възрастови групи, тези данни са допълнени с постмаркетингов 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 за леветирацетам при деца с епилепсия на възраст под 12 месеца.

Профилът на нежеланите реакции на леветирацетам е по принцип подобен при различните възрастови групи и в рамките на одобрените показания, свързани с епилепсията. Безопасността при педиатрични пациенти в плацебо-контролирани клинични проучвания са в съответствие с профила на безопасност на леветирацетам при възрастни, с изключение на поведенческите и психиатрични 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 Керпра не се различава (не е по-лоша) спрямо 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, отворено 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 национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Симптоми

Сомнолентност, тревожност, агресия, понижена степен на съзнание, потискане на дишането и кома са били наблюдавани при предозиране на Керпра.

Мерки при предозиране

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. Ефекта на отделяне при диализа е 60% за леветирацетам и 74% за първичния метаболит.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

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

Активното вещество леветирацетам е пиролидоново производно (S-енантиомер на α -ethyl-2-охо-1-pyrrolidine acetamide), химически без връзка 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 намалява редукцията в потока в GABA- и глицин-зависимите каналчета, индуцирани от цинк и b-карболини. Нещо повече, в *in vitro* проучвания, леветирацетам демонстрира свързване 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 в 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 про-конвулсивен 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 и повече месеца с епилепсия.

При възрастни, ефикасността на леветирацетам е доказана в 3 двойно-слепи, плацебо-контролирани проучвания с 1 000 mg, 2 000 mg или 3 000 mg/ден прилагани като 2 отделни дози с продължителност на лечението до 18 седмици. При сборно-груповия анализ, процента на пациентите достигнали 50% или по-високо намаление, спрямо изходното ниво на честотата на парциалните пристъпи за седмица при постоянна доза (12/14 седмици) е 27,7%, 31,6% и 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 получавали леветирацетам като постоянна доза от 60 mg/kg/дневно (прием два пъти на ден).

44,6% от пациентите приемащи леветирацетам и 19,6% от пациентите приемащи плацебо са достигнали 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 4-годишна възраст), ефикасността на леветирацетам е установена в двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване включващо 116 пациенти и с продължителност на лечението 5 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, 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 месец до 6 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 (процентът 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 определени по случаен начин 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, установената абсолютна разлика между терапиите е 0,2% (95% CI: -7,8 8,2). Повече от половината от пациентите остават без да 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, който са се повлияли от допълваща терапия с леветирацетам (36 възрастни пациента 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 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 има висока степен на разтворимост и проникване. Фармакокинетичният му профил е линеен с ниска интра-индивидуална и интер-индивидуална 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 нива могат да бъдат предвидени в зависимост от оралната доза леветирацетам изразени в mg/kg телесна маса. Ето защо не е необходимо следене на плазмените нива леветирацетам.

При възрастни и деца е установена значима взаимовръзка между слюнчената и плазмена концентрация (съотношението слюнка/плазма по отношение на концентрацията варира от 1 до 1,7 при оралната таблетна форма и 4 часа след приема на пероралния разтвор).

Възрастни и юноши

Абсорбция

Леветирацетам се абсорбира бързо след перорално приложение. Абсолютната перорална бионаличност е близка до 100%. Пикови плазмени концентрации (C_{max}) се достигат 1,3 часа след приема. Стационарно състояние се достига след два дни при схема на приемане 2 пъти дневно.

Пиковите концентрации (C_{max}) са обичайно 31 mg/ml и 43 mg/ml съответно след еднократна доза 1 000 mg и многократно, два пъти дневно приложение на 1 000 mg.

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

Разпределение

Няма данни за тъканното разпределение при хора.

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

Обема 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, usc L057, не участват чернодробните цитохром P₄₅₀ изоформи. Хидролизата на

ацетамидната група е установена в голям брой тъкани, включително кръвни клетки. Метаболитът *ucb* L057 е фармакологично неактивен.

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

Другите неидентифицирани компоненти са 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 у хората - цитохром P₄₅₀ (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 и 1A2), глюкуронил трансферазата (UGT1A1 AND 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 е без ефект върху CYP1A2, SULT1E1 или UGT1A1. Леветирацетам умерено индуцира CYP2B6 и CYP3A4. *In vitro* данните и *in vivo* данните за взаимодействия върху оралните контрацептиви, дигоксин и варфарин показват, че *in vivo* не се очаква значимо индуциране на ензими. Затова малко вероятно е взаимодействие на Керрга с други вещества.

Елиминиране

Плазменият полуживот при възрастни е 7 ± 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). Отделянето чрез изпражненията е само за 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 *ucb* L057 е съответно 0,6 и 4,2 ml/min/kg и показва, че леветирацетам се отделя чрез гломерулна филтрация с последваща тубулна реабсорбция, и че първичният метаболит също се отделя чрез тубулна секреция в допълнение на гломерулната филтрация.

Елиминирането на леветирацетам корелира с креатининовия клирънс.

Хора в старческа възраст

При пациенти в старческа възраст полуживотът е увеличен с около 40% (10 до 11 часа). Това е свързано с намаляване на бъбречната функция при тази популация (вж. точка 4.2).

Бъбречно увреждане

Привидният телесен клирънс на леветирацетам и неговия първичен метаболит корелира с креатининовия клирънс. Ето защо се препоръчва адаптиране на поддържащата дневна доза на Керрга на базата на креатининовия клирънс при пациенти със средно до тежко бъбречно увреждане (вж. точка 4.2).

При пациенти в красен стадий на бъбречна недостатъчност с анурия, полуживотът е приблизително 25 и 3,1 часа съответно през интердиализния и интрадиализния период. По време на обичайната 4-ри 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 приемане 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 на възрастни с епилепсия.

След многократно перорално приложение (20 до 60 mg/kg/дневно) при деца с епилепсия (4-12 години), леветирацетам се абсорбира бързо. Пикови плазмени концентрации се достигат 0,5 до 1 час след приема. Наблюдавано е линейно и пропорционално на дозата повишаване за пиковите плазмени концентрации и площта под кривата. Полуживотът 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 пикови плазмени концентрации се достигат 1 час след приема. Фармакокинетичните резултати показват, че полуживотът е по-кратък (5,3 часа), в сравнение с това 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 популационния фармакокинетичен анализ, проведен при пациенти от 1-месечна до 16-годишна възраст, телесното тегло е значимо свързано с привидния телесен клирънс (клирънсът се повишава с повишаването на телесното тегло) и телесния обем на разпределение. Възрастта също влияе върху двата параметъра. Този ефект е изразен по-скоро при кърмачетата и намалява при увеличение на възрастта, като става незначителен около 4-годишна възраст.

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

5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклиничните данни, съгласно общоприетите изследвания на безопасността, фармакологията, генотоксичността и карциногенен потенциал, не показват извънреден риск при човека.

Нежелани лекарствени реакции, които не са наблюдавани по време на клиничните проучвания но 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 повишаване на чернодробните ензими в плазмата.

Не са наблюдавани нежелани реакции върху мъжката и женската фертилност или репродукционната способност при плъхове в дози до 1800 mg/kg/ден (x 6 MRHD на mg/m² или базата на експозицията) при родителите и F1 поколение.

Проведени са две ембрио-феталното (ЕФР) развитие 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 промени в скелета/малки аномалии. Липсва ефект върху смъртността на ембрионите и липсва повишение на честотата на малформациите. NOAEL (No Observed Adverse Effect Level, Ниво, при което не се наблюдават нежелани реакции) е 3 600 mg/kg/ден при бременни женски плъхове (x 12 максималната препоръчана дневна доза при хора МПДХ, на mg/m²база) и 1 200 mg/kg/ден при фетусите.

Проведени са четири проучвания на ембрио-феталното развитие при зайци, покриващи дози от 200, 600, 800, 1 200 и 1 800 mg/kg/ден. Доза от 1 800 mg/kg/ден е предизвикала забележима токсичност при майката и намаление на теглото на плода, свързано с повишен риск от плод със сърдечно-съдови/скелетни аномалии. NOAEL е < 200 mg/kg/ден при майката и 200 mg/kg/ден при плода (равно на МПДХ на mg/m²база).

Пери- и постнатално проучване на развитието при плъхове с дози леветирацетам от 70, 350 и 1 800 mg/kg/ден. NOAEL е $\geq$ 1800 mg/kg/ден за F0 женски и за преживяемостта, растежа и развитието на F1 поколение до отбиването им (x 6 МПДХ на mg/m²база).

Проучвания на развитието в неонатална и млада възраст при животни (плъхове и кучета) не показват нежелани ефекти по отношение на стандартното развитие или съзряване при дози до 1800 mg/kg/дневно (x 6 – x 17 МПДХ на mg/m²база).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Кроскармелоза натрий

Макрогол 6 000

Силициев диоксид, колоиден безводен

Магнезиев стеарат

Филмово покритие

Поливинилов алкохол– частично хидролизиран

Титанов диоксид (E 171)

Макрогол 3350

Талк

Сънсет жълто FCF алуминиев лак (E 110)

Железен оксид червен (E 172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква особени условия за съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Блистери от алуминий/PVC, поставени в картонени кутии, съдържащи 20, 30, 50, 60, 80, 100 филмирани таблетки и групови опаковки, съдържащи 200 (2 опаковки по 100) филмирани таблетки.

Перфорирани еднодозови блистери от алуминий/PVC, поставени в картонени кутии, съдържащи 100 x 1 филмирана таблетка.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

UCB Pharma SA
Allee de la Recherche 60
B-1070 Brussels
Белгия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/00/146/014
EU/1/00/146/015
EU/1/00/146/016
EU/1/00/146/017
EU/1/00/146/018
EU/1/00/146/019
EU/1/00/146/028
EU/1/00/146/036

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

Дата на първо разрешаване: 29 септември 2000 г.
Дата на последно подновяване: 20 август 2015 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Керпра 1 000 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Бели, продълговати таблетки с размер 19 mm, с делителна черта и вдлъбнат релефен код “ucb” и “1000” върху едната страна.

Делителната черта е само за улесняване на счупването с цел по-лесно поглъщане, а не за разделяне на равни дози.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Керпра е показана за монотерапия при лечение на парциални пристъпи със или без вторична генерализация при възрастни и юноши на възраст 16 и повече години с новодиагностицирана епилепсия.

Керпра е показана за допълващо лечение на:

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

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Парциални пристъпи

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

Всички показания

Възрастни (³ 18 години) и юноши (12-17 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 относно необходимостта от намаляване на пристъпите спрямо потенциалните нежелани ефекти. Тази доза може да се повиши до 500 mg два пъти дневно след две седмици.

В зависимост от клиничният отговор и поносимостта дневната доза може да се увеличи 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 250 mg или 500 mg два пъти дневно.

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

Лекарят трябва да предпише най-подходящата лекарствена форма, опаковка и количество на активното вещество в дозова единица, в зависимост от теглото, възрастта и дозата. Вижте точка *Педиатрична популация* за корекция на дозата в зависимост от теглото.

Спиране на лечението

Ако трябва да се спре лечението с леветирацетам, препоръчва се това да става постепенно (например при възрастни и юноши с тегло над 50 kg: дозата се намалява с 500 mg два пъти дневно на всеки две до четири седмици; при кърмачета над 6 месеца, деца и юноши с тегло под 50 kg: намаляването на дозата не трябва да превишава 10 mg/kg два пъти дневно на всеки две седмици; при кърмачета (под 6 месеца): намаляването на дозата не трябва да надвишава 7 mg/kg два пъти дневно на всеки две седмици).

Специални популации

Старческа възраст (65 години и по-възрастни)

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 (CL_{cr}). При възрастни и юноши с тегло над 50 kg CL_{cr} в ml/min може да се определи от серумния креатинин (mg/dl) чрез следната формула:

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

Като CL_{cr} се адаптира спрямо телесната повърхност (BSA) както следва:

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

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

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

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

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

При деца с бъбречни увреждания, дозата 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 с бъбречни увреждания.

CL_{cr} в ml/min/1,73 m² е възможно да се определи от изчисляването на серумния креатинин (mg/dl) за по-малки юноши, деца и кърмачета с помощта на следната формула (формула на Schwartz):

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

k_s = 0,45 при кърмачета до 1-годишна възраст; k_s = 0,55 при деца под 13 години и девойки; k_s = 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/1,73m ²)	Доза и честота на дозиране ⁽¹⁾	
		Кърмачета от 1 до 6 месеца	Кърмачета от 6 до 23 месеца, деца и юноши с тегло под 50 kg
Нормална	≥ 80	7 до 21 mg/kg (0,07 до 0,21 ml/kg) два пъти дневно	10 до 30 mg/kg (0,10 до 0,30 ml/kg) два пъти дневно
Лека	50-79	7 до 14 mg/kg (0,07 до 0,14 ml/kg) два пъти дневно	10 до 20 mg/kg (0,10 до 0,20 ml/kg) два пъти дневно
Умерена	30-49	3,5 до 10,5 mg/kg (0,035 до 0,105 ml/kg) два пъти дневно	5 до 15 mg/kg (0,05 до 0,15 ml/kg) два пъти дневно
Тежка	< 30	3,5 до 7 mg/kg (0,035 до 0,07 ml/kg) два пъти дневно	5 до 10 mg/kg (0,05 до 0,10 ml/kg) два пъти дневно
Пациенти в краен стадий на бъбречна недостатъчност провеждащи диализа	-	7 до 14 mg/kg (0,07 до 0,14 ml/kg) веднъж дневно ^{(2) (4)}	10 до 20 mg/kg (0,10 до 0,20 ml/kg) веднъж дневно ^{(3) (5)}

⁽¹⁾ Керра перорален разтвор трябва да се използва при дози под 250 mg, при дози, които не са кратни на 250 mg, когато препоръчаната доза не може да се постигне с приемането на няколко таблетки, както и при пациенти, които не могат да преглъщат таблетки.

⁽²⁾ Препоръчва се натоварваща доза от 10,5 mg/kg (0,105 ml/kg) през първия ден на лечение с леветирацетам.

⁽³⁾ Препоръчва се натоварваща доза от 15 mg/kg (0,15 ml/kg) през първия ден на лечение с леветирацетам.

⁽⁴⁾ След диализа се препоръчва допълнителна доза от 3,5 до 7 mg/kg (0,035 до 0,07 ml/kg).

⁽⁵⁾ След диализа се препоръчва допълнителна доза от 5 до 10 mg/kg (0,05 до 0,10 ml/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/1,73m² се препоръчва 50% намаление на дневната поддържаща доза.

Педиатрична популация

Лекарят трябва да предпише най-подходящата лекарствена форма, във форма и количество на активното вещество в дозова единица, в зависимост от възрастта, теглото и дозата.

Таблетната форма не е адаптирана за употреба при кърмачета и деца на възраст под 6 години. Керрга перорален разтвор е предпочитаната форма за употреба при тази популация. 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 Керрга перорален разтвор.

Монотерапия

Безопасността и ефективността на Керрга при деца и юноши под 16 години като монотерапия не е установена.
Няма налични данни.

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

Моля, вижте горния раздел за възрастни (≥ 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 (2-11 години) и юноши (12-17 години) с тегло под 50 kg

Керрга перорален разтвор е предпочитана лекарствена форма за употреба при кърмачета и деца под 6-годишна възраст.

При деца над 6 години, Керрга перорален разтвор трябва да се използва при дози под 250 mg, при дози, които не са кратни на 250 mg, когато препоръчаната 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 е 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 като при възрастни при всички показания. Моля, вижте горния раздел за възрастни (≥ 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 6 месеца

При кърмачета се прилага перорален разтвор.

Начин на приложение

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

4.3 Противопоказания

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

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Бъбречно увреждане

Прилагането на леветирацетам при пациенти с бъбречно увреждане изисква 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, левкопения, тромбоцитопения и панцитопения) са описани във връзка с приложението на леветирацетам, случващо се обикновено в началото на лечението. Пълната кръвна картина се препоръчва при пациенти, които получават значителна слабост, пирексия, повтарящи 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 малък, но повишен риск от поява на суицидни мисли и поведение. Механизмът на този риск не е известен.

Затова 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 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 предвид преустановяване, моля вижте точка 4.2.

Влошаване на пристъпите

Както се наблюдава и при другите видове антиепилептични лекарства, и при леветирацетам в редки случаи може да се засили честотата или тежестта на пристъпите. Този парадоксален ефект се съобщава обикновено през първия месец след започване или след увеличаване на дозата на леветирацетам и е обратим при прекратяване на приема или намаляване на дозата на лекарството. 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 в електрокардиограмата

По време на постмаркетинговото наблюдение са установени редки случаи на удължаване на QT-интервала в ЕКГ. Леветирацетам трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с удължаване на QTc-интервала, при пациенти, лекувани съпътстващо с лекарства, повлияващи QTc-интервала, или при пациенти със значимо предшестващо сърдечно заболяване или електролитни нарушения.

Педиатрична популация

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

Наличните данни при деца не показват повлияване на растежа и пубертета. Въпреки това не са известни дълготрайните ефекти върху способността за изучаване, интелекта, растежа, ендокринните функции, пубертета и възпроизводствения потенциал.

Съдържание на натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Антиепилептични лекарствени продукти

Данните от клинични проучвания при възрастни, преди пускане 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 лекарства не влияят върху фармакокинетиката на леветирацетам.

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

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 стационарните серумни 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), блокатор на бъбречната тубулна секреция, инхибира реналния клирънс на първичния метаболит, но не и на леветирацетам. Въпреки това концентрацията на този метаболит остава ниска.

Метотрексат

Съобщено е, че едновременното приложение на леветирацетам и метотрексат намалява клирънса на метотрексат, което води до повишена концентрация/задържане на метотрексат в кръвта до потенциално токсични нива. Нивата на метотрексат и леветирацетам в кръвта трябва да се проследяват внимателно при пациенти, лекувани едновременно с двете лекарства.

Перорални контрацептиви и други фармакокинетични взаимодействия

Леветирацетам 1 000 mg дневно не повлиява фармакокинетиката на оралните контрацептиви (етинилестрадиол и левоноргестрел); ендокринните параметри (лутенизиращ 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, орални контрацептиви и варфарин не повлиява фармакокинетиката на леветирацетам.

Слабителни

Има изолирани съобщения за намаление на ефикасността на леветирацетам, когато осмотичното слабително макрогол се прилага едновременно с перорален леветирацетам. Следователно, макрогол не трябва да се приема през устата в продължение на 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 е 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 основните 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 счита, 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 изходното ниво преди бременността). Затова на бременните жени трябва да се осигурят подходящи медицински грижи.

Кърмене

Леветирацетам се отделя в кърмата, затова 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 клинични данни, потенциалния риск за хора не е известен.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Леветирацетам не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини. Поради възможна различна индивидуална чувствителност при някои пациенти, в началото на лечението или при последващо увеличаване 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 реакции, представени по-долу, се основава на анализа на сборни плацебо-контролирани клинични изследвания за всички изследвани показания, включващи общо 3 416 пациенти, лекувани с леветирацетам. Тези данни са допълнени с употребата на леветирацетам в съответните отворени разширени проучвания, както и постмаркетинговият 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.

Табулиран списък на нежеланите лекарствени реакции

Проявените нежелани лекарствени реакции при клинични изпитвания (при възрастни, юноши, деца и кърмачета над 1 месец) или от постмаркетингов опит са изброени по системно - органна класификация 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>СОК по MedDRA</u>	<u>Категории по честота</u>				
	<u>Много чести</u>	<u>Чести</u>	<u>Нечести</u>	<u>Редки</u>	<u>Много редки</u>
<u>Инфекции и инфестации</u>	назофарингити			инфекции	
<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) ⁽¹⁾ , свръхчувствителност (включително ангиоедем и анафилаксия)	
<u>Нарушения на метаболизма и храненето</u>		анорексия	намаляване на теглото, повишаване на теглото	хипонатриемия	

<u>СОК по MedDRA</u>	<u>Категории по честота</u>				
	<u>Много чести</u>	<u>Чести</u>	<u>Нечести</u>	<u>Редки</u>	<u>Много редки</u>
<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, паническа атака, емоционална нестабилност/промени в настроението, тревожност	извършено самоубийство, личностни нарушения, абнормно мислене, делириум	обсесивно-компулсивно разстройство ⁽²⁾
<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 ⁽³⁾	
<u>Нарушения на очите</u>			диплопия, замъглено зрение		
<u>Нарушения на ухото и лабиринта</u>		вертиго			
<u>Сърдечни нарушения</u>				Удължен QT-интервал в 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 при функционални чернодробни тестове	чернодробна недостатъчност, хепатит	

<u>СОК по MedDRA</u>	<u>Категории по честота</u>				
	<u>Много чести</u>	<u>Чести</u>	<u>Нечести</u>	<u>Редки</u>	<u>Много редки</u>
<u>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</u>		обрив	алопеция, екзема, пруритус,	токсична епидермална некролиза, синдром на Stevens-Johnson, еритема мултиформе	
<u>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</u>			мускулна слабост, миалгия	Рабдомиолиза и повишена креатинин фосфокиназа в кръвта ⁽³⁾	
<u>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</u>				остра бъбречна недостатъчност	
<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 обесивно-компулсивни разстройства (*obsessive-compulsive disorders*, OCD) при пациенти със съпътстваща анамнеза за OCD или психиатрични разстройства.

(3) Значително по-високо разпространение се наблюдава при пациенти от японски произход в сравнение при 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 алопеция се наблюдава възстановяване след преустановяване на Керпра. При някои от случаите на панцитопения е установено потискане на костния мозък.

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 плацебоконтролирани и отворени разширени проучвания. Шестдесет 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 отворени разширени проучвания. В плацебо-контролирани проучвания 233 от тези пациенти са били лекувани с леветирацетам. В тези две педиатрични възрастови групи, тези данни са допълнени с постмаркетингов 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 за леветирацетам при деца с епилепсия на възраст под 12 месеца.

Профилът на нежеланите реакции на леветирацетам е по принцип подобен при различните възрастови групи и в рамките на одобрените показания, свързани с епилепсията. Безопасността при педиатрични пациенти в плацебо-контролирани клинични проучвания са в съответствие с профила на безопасност на леветирацетам при възрастни, с изключение на поведенческите и психиатрични 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 Керрга не се различава (не е по-лоша) спрямо 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, отворено 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 национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Симптоми

Сомнолентност, тревожност, агресия, понижена степен на съзнание, потискане на дишането и кома са били наблюдавани при предозиране на Керрга.

Мерки при предозиране

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. Ефекта на отделяне при диализа е 60% за леветирацетам и 74% за първичния метаболит.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

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

Активното вещество леветирацетам е пиролидоново производно (S-енантиомер на *a*-ethyl-2-oxo-1-pyrrolidine acetamide), химически без връзка 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 намалява редуцията в потока в GABA- и глицин- зависимите каналчета, индуцирани от цинк и b-карболини. Нещо повече, в *in vitro* проучвания, леветирацетам демонстрира свързване 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 в 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 про-конвулсивен 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 и повече месеца с епилепсия.

При възрастни, ефикасността на леветирацетам е доказана в 3 двойно-слепи, плацебо-контролирани проучвания с 1 000 mg, 2 000 mg или 3 000 mg/ден прилагани като 2 отделни дози с продължителност на лечението до 18 седмици. При сборно-груповия анализ, процента на пациентите достигнали 50% или по-високо намаление, спрямо изходното ниво на честотата на парциалните пристъпи за седмица при постоянна доза (12/14 седмици) е 27,7%, 31,6% и 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 получавали леветирацетам като постоянна доза от 60 mg/kg/дневно (прием два пъти на ден).

44,6% от пациентите приемащи леветирацетам и 19,6% от пациентите приемащи плацебо са достигнали 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 4-годишна възраст), ефикасността на леветирацетам е установена в двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване включващо 116 пациенти и с продължителност на лечението 5 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, 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 месец до 6 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 (процентът 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 определени по случаен начин 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, установената абсолютна разлика между терапиите е 0,2% (95% CI: -7,8 8,2). Повече от половината от пациентите остават без да 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, който са се повлияли от допълваща терапия с леветирацетам (36 възрастни пациента 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 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 има висока степен на разтворимост и проникване. Фармакокинетичният му профил е линеен с ниска интра-индивидуална и интер-индивидуална 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 нива могат да бъдат предвидени в зависимост от оралната доза леветирацетам изразени в mg/kg телесна маса. Ето защо не е необходимо следене на плазмените нива леветирацетам.

При възрастни и деца е установена значима взаимовръзка между слюнчената и плазмена концентрация (съотношението слюнка/плазма по отношение на концентрацията варира от 1 до 1,7 при оралната таблетна форма и 4 часа след приема на пероралния разтвор).

Възрастни и юноши

Абсорбция

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

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

Пиковите концентрации (C_{max}) са обичайно 31 mg/ml и 43 mg/ml съответно след еднократна доза 1 000 mg и многократно, два пъти дневно приложение на 1 000 mg.

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

Разпределение

Няма данни за тъканното разпределение при хора.

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

Обема 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, usc L057, не участват чернодробните цитохром P₄₅₀ изоформи. Хидролизата на

ацетамидната група е установена в голям брой тъкани, включително кръвни клетки. Метаболитът *ucb L057* е фармакологично неактивен.

Установени са също и два второстепенни метаболита. Единият се получава от хидроксилирането (1,6% от дозата), а другият от отварянето на пиролидоновия пръстен (0,9% от дозата). Другите неидентифицирани компоненти са 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 у хората - цитохром P₄₅₀ (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 и 1A2), глюкуронил трансферазата (UGT1A1 AND 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 е без ефект върху CYP1A2, SULT1E1 или UGT1A1. Леветирацетам умерено индуцира CYP2B6 и CYP3A4. *In vitro* данните и *in vivo* данните за взаимодействия върху оралните контрацептиви, дигоксин и варфарин показват, че *in vivo* не се очаква значимо индуциране на ензими. Затова малко вероятно е взаимодействие на Керрга с други вещества.

Елиминиране

Плазменият полуживот при възрастни е 7 ± 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). Отделянето чрез изпражненията е само за 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 *ucb L057* е съответно 0,6 и 4,2 ml/min/kg и показва, че леветирацетам се отделя чрез гломерулна филтрация с последваща тубулна реабсорбция, и че първичният метаболит също се отделя чрез тубулна секреция в допълнение на гломерулната филтрация.

Елиминирането на леветирацетам корелира с креатининовия клирънс.

Хора в старческа възраст

При пациенти в старческа възраст полуживотът е увеличен с около 40% (10 до 11 часа). Това е свързано с намаляване на бъбречната функция при тази популация (вж. точка 4.2).

Бъбречно увреждане

Привидният телесен клирънс на леветирацетам и неговия първичен метаболит корелира с креатининовия клирънс. Ето защо се препоръчва адаптиране на поддържащата дневна доза на Керрга на базата на креатининовия клирънс при пациенти със средно до тежко бъбречно увреждане (вж. точка 4.2).

При пациенти в краен стадий на бъбречна недостатъчност с анурия, полуживотът е приблизително 25 и 3,1 часа съответно през интердиализния и интрадиализния период. По време на обичайната 4-ри 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 приемане 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 на възрастни с епилепсия.

След многократно перорално приложение (20 до 60 mg/kg/дневно) при деца с епилепсия (4-12 години), леветирацетам се абсорбира бързо. Пикови плазмени концентрации се достигат 0,5 до 1 час след приема. Наблюдавано е линейно и пропорционално на дозата повишаване за пиковите плазмени концентрации и площта под кривата. Полуживотът 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 пикови плазмени концентрации се достигат 1 час след приема. Фармакокинетичните резултати показват, че полуживотът е по-кратък (5,3 часа), в сравнение с това 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 популационния фармакокинетичен анализ, проведен при пациенти от 1-месечна до 16-годишна възраст, телесното тегло е значимо свързано с привидния телесен клирънс (клирънсът се повишава с повишаването на телесното тегло) и телесния обем на разпределение. Възрастта също влияе върху двата параметъра. Този ефект е изразен по-скоро при кърмачетата и намалява при увеличение на възрастта, като става незначителен около 4-годишна възраст.

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

5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклиничните данни, съгласно общоприетите изследвания на безопасността, фармакологията, генотоксичността и карциногенен потенциал, не показват извънреден риск при човека.

Нежелани лекарствени реакции, които не са наблюдавани по време на клиничните проучвания но 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 повишаване на чернодробните ензими в плазмата.

Не са наблюдавани нежелани реакции върху мъжката и женската фертилност или репродукционната способност при плъхове в дози до 1800 mg/kg/ден (x 6 MRHD на mg/m² или базата на експозицията) при родителите и F1 поколение.

Проведени са две ембрио-феталното (ЕФР) развитие 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 промени в скелета/малки аномалии. Липсва ефект върху смъртността на ембрионите и липсва повишение на честотата на малформациите. NOAEL (No Observed Adverse Effect Level, Ниво, при което не се наблюдават нежелани реакции) е 3 600 mg/kg/ден при бременни женски плъхове (x 12 максималната препоръчана дневна доза при хора МПДХ, на mg/m²база) и 1 200 mg/kg/ден при фетусите. Проведени са четири проучвания на ембрио-феталното развитие при зайци, покриващи дози от 200, 600, 800, 1 200 и 1 800 mg/kg/ден. Доза от 1 800 mg/kg/ден е предизвикала забележима токсичност при майката и намаление на теглото на плода, свързано с повишен риск от плод със сърдечно-съдови/скелетни аномалии. NOAEL е < 200 mg/kg/ден при майката и 200 mg/kg/ден при плода (равно на МПДХ на mg/m²база). Пери- и постнатално проучване на развитието при плъхове с дози леветирацетам от 70, 350 и 1 800 mg/kg/ден. NOAEL е ≥ 1800 mg/kg/ден за F0 женски и за преживяемостта, растежа и развитието на F1 поколение до отбиването им (x 6 МПДХ на mg/m²база).

Проучвания на развитието в неонатална и млада възраст при животни (плъхове и кучета) не показват нежелани ефекти по отношение на стандартното развитие или съзряване при дози до 1800 mg/kg/дневно (x 6 – x 17 МПДХ на mg/m²база).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Кроскармелоза натрий

Макрогол 6 000

Силициев диоксид, колоиден безводен

Магнезиев стеарат

Филмово покритие

Поливинилов алкохол– частично хидролизиран

Титанов диоксид (Е 171)

Макрогол 3350

Талк

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква особени условия за съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Блистери от алуминий/PVC, поставени в картонени кутии, съдържащи 10, 20, 30, 50, 60, 100 филмирани таблетки и групови опаковки, съдържащи 200 (2 опаковки по 100) филмирани таблетки.

Перфорирани еднодозови блистери от алуминий/PVC, поставени в картонени кутии, съдържащи 100 x 1 филмирана таблетка.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

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

UCB Pharma SA
Allee de la Recherche, 60
B-1070 Brussels
Белгия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/00/146/020
EU/1/00/146/021
EU/1/00/146/022
EU/1/00/146/023
EU/1/00/146/024
EU/1/00/146/025
EU/1/00/146/026
EU/1/00/146/037

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

Дата на първо разрешаване: 29 септември 2000 г.
Дата на последно подновяване: 20 август 2015 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Керрга 100 mg/ml перорален разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки ml съдържа 100 mg леветирацетам (levetiracetam).

Помощни вещества с известно действие:

Всеки ml съдържа 2,7 mg метил парахидроксibenзоат (E218), 0,3 mg пропил парахидроксibenзоат (E216) и 300 mg течен малтитол.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Перорален разтвор
Бистра течност

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Керрга е показана за монотерапия при лечение на парциални пристъпи със или без вторична генерализация при възрастни и юноши на възраст 16 и повече години с новодиагностицирана епилепсия.

Керрга е показана за допълващо лечение на:

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

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Парциални пристъпи

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

Всички показания

Възрастни (³ 18 години) и юноши (12-17 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 относно необходимостта от намаляване на пристъпите спрямо потенциалните нежелани ефекти. Тази доза може да се повиши до 500 mg два пъти дневно след две седмици.

В зависимост от клиничният отговор и поносимостта дневната доза може да се увеличи 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 250 mg или 500 mg два пъти дневно.

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

Лекарят трябва да предпише най-подходящата лекарствена форма, опаковка и количество на активното вещество в дозова единица, в зависимост от теглото, възрастта и дозата. Вижте точка *Педиатрична популация* за корекция на дозата в зависимост от теглото.

Спиране на лечението

Ако трябва да се спре лечението с леветирацетам, препоръчва се това да става постепенно (например при възрастни и юноши с тегло над 50 kg: дозата се намалява с 500 mg два пъти дневно на всеки две до четири седмици; при кърмачета над 6 месеца, деца и юноши с тегло под 50 kg: намаляването на дозата не трябва да превишава 10 mg/kg два пъти дневно на всеки две седмици; при кърмачета (под 6 месеца): намаляването на дозата не трябва да надвишава 7 mg/kg два пъти дневно на всеки две седмици).

Специални популации

Старческа възраст (65 години и по-възрастни)

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 (CL_{cr}). При възрастни и юноши с тегло над 50 kg CL_{cr} в ml/min може да се определи от серумния креатинин (mg/dl) чрез следната формула:

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

Като CL_{cr} се адаптира спрямо телесната повърхност (BSA) както следва:

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

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

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

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

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

При деца с бъбречни увреждания, дозата 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 с бъбречни увреждания.

CL_{cr} в ml/min/1,73 m² е възможно да се определи от изчисляването на серумния креатинин (mg/dl) за по-малки юноши, деца и кърмачета с помощта на следната формула (формула на Schwartz):

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

k_s= 0,45 при кърмачета до 1-годишна възраст; k_s= 0,55 при деца под 13 години и девойки; k_s= 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/1,73m ²)	Доза и честота на дозиране ⁽¹⁾	
		Кърмачета от 1 до 6 месеца	Кърмачета от 6 до 23 месеца, деца и юноши с тегло под 50 kg
Нормална	≥ 80	7 до 21 mg/kg (0,07 до 0,21 ml/kg) два пъти дневно	10 до 30 mg/kg (0,10 до 0,30 ml/kg) два пъти дневно
Лека	50-79	7 до 14 mg/kg (0,07 до 0,14 ml/kg) два пъти дневно	10 до 20 mg/kg (0,10 до 0,20 ml/kg) два пъти дневно
Умерена	30-49	3,5 до 10,5 mg/kg (0,035 до 0,105 ml/kg) два пъти дневно	5 до 15 mg/kg (0,05 до 0,15 ml/kg) два пъти дневно
Тежка	< 30	3,5 до 7 mg/kg (0,035 до 0,07 ml/kg) два пъти дневно	5 до 10 mg/kg (0,05 до 0,10 ml/kg) два пъти дневно
Пациенти в краен стадий на бъбречна недостатъчност провеждащи диализа	-	7 до 14 mg/kg (0,07 до 0,14 ml/kg) веднъж дневно ^{(2) (4)}	10 до 20 mg/kg (0,10 до 0,20 ml/kg) веднъж дневно ^{(3) (5)}

⁽¹⁾ Керра перорален разтвор трябва да се използва при дози под 250 mg, при дози, които не са кратни на 250 mg, когато препоръчаната доза не може да се постигне с приемането на няколко таблетки, както и при пациенти, които не могат да преглъщат таблетки.

⁽²⁾ Препоръчва се натоварваща доза от 10,5 mg/kg (0,105 ml/kg) през първия ден на лечение с леветирацетам.

⁽³⁾ Препоръчва се натоварваща доза от 15 mg/kg (0,15 ml/kg) през първия ден на лечение с леветирацетам.

⁽⁴⁾ След диализа се препоръчва допълнителна доза от 3,5 до 7 mg/kg (0,035 до 0,07 ml/kg).

⁽⁵⁾ След диализа се препоръчва допълнителна доза от 5 до 10 mg/kg (0,05 до 0,10 ml/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/1,73m² се препоръчва 50% намаление на дневната поддържаща доза.

Педиатрична популация

Лекарят трябва да предпише най-подходящата лекарствена форма, във форма и количество на активното вещество в дозова единица, в зависимост от възрастта, теглото и дозата.

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

Монотерапия

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

Няма налични данни.

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

Моля, вижте горния раздел за възрастни (≥ 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 (2-11 години) и юноши (12-17 години) с тегло под 50 kg

Началната терапевтична доза е 10 mg/kg два пъти дневно.

В зависимост от клиничният отговор и поносимостта, дозата може да бъде увеличена с 10 mg/kg два пъти дневно на всеки 2 седмици до 30 mg/kg два пъти дневно. Промяната в дозата не трябва да надвишава понижаване или повишаване с повече от 10 mg/kg два пъти дневно на всеки две седмици. При всички показания трябва да се използва най-ниската ефективна доза.

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

Препоръчителна доза при кърмачета на 6 и повече месеца, деца и юноши:

Тегло	Начална доза 10 mg/kg два пъти дневно	Максимална доза 30 mg/kg два пъти дневно
6 kg ⁽¹⁾	60 mg (0,6 ml) два пъти дневно	180 mg (1,8 ml) два пъти дневно
10 kg ⁽¹⁾	100 mg (1 ml) два пъти дневно	300 mg (3 ml) два пъти дневно
15 kg ⁽¹⁾	150 mg (1,5 ml) два пъти дневно	450 mg (4,5 ml) два пъти дневно
20 kg ⁽¹⁾	200 mg (2 ml) два пъти дневно	600 mg (6 ml) два пъти дневно
25 kg	250 mg два пъти дневно	750 mg два пъти дневно
над 50 kg ⁽²⁾	500 mg два пъти дневно	1 500 mg два пъти дневно

⁽¹⁾ При деца с телесно тегло 25 kg или по-малко се препоръчва лечението да започне с Керрга 100 mg/ml перорален разтвор

⁽²⁾ Дозата при деца и юноши над 50 kg е като тази при възрастни.

Допълващо лечение при кърмачета на възраст от 1 месец до 6 месеца

Началната терапевтична доза е 7 mg/kg два пъти дневно.

В зависимост от клиничния отговор и поносимостта, дозата може да бъде увеличена със 7 mg/kg два пъти дневно на всеки 2 седмици до препоръчителната доза 21 mg/kg два пъти дневно. Промените на дозата не трябва да превишават увеличения или намаления над 7 mg/kg два пъти дневно на всеки две седмици. Трябва да се използва най-ниската ефективна доза. Кърмачетата трябва да започнат лечението с Керрга 100 mg/ml перорален разтвор.

Препоръчителна доза при кърмачета на възраст от 1 месец до под 6 месеца:

Тегло	Начална доза: 7 mg/kg два пъти дневно	Максимална доза: 21 mg/kg два пъти дневно
4 kg	28 mg (0,3 ml) два пъти дневно	84 mg (0,85 ml) два пъти дневно
5 kg	35 mg (0,35 ml) два пъти дневно	105 mg (1,05 ml) два пъти дневно
7 kg	49 mg (0,5 ml) два пъти дневно	147 mg (1,5 ml) два пъти дневно

Съществуват три вида опаковки:

- Бутилка 300 ml с градуирана спринцовка за перорални форми от 10 ml (която доставя до 1 000 mg леветирацетам) с деления през 0,25 ml (отговарящи на 25 mg).
Тази опаковка трябва да се предписва на деца над 4 години, юноши и възрастни.
- Бутилка 150 ml с градуирана спринцовка за перорални форми от 5 ml (която доставя до 500 mg леветирацетам) с деления през 0,1 ml (отговарящи на 10 mg) от 0,3 ml до 5 ml и на всеки 0,25 ml (отговарящи на 25 mg) от 0,25 ml до 5 ml.
За да се осигури точност при дозиране, тази опаковка трябва да се предписва на кърмачета и малки деца на възраст от 6 месеца до под 4 години.
- Бутилка 150 ml с градуирана спринцовка за перорални форми от 1 ml (която доставя до 100 mg леветирацетам) с деления през 0,05 ml (отговарящи на 5 mg).
За да се осигури точност при дозиране, тази опаковка трябва да се предписва на кърмачета на възраст от 1 месец до под 6 месеца.

Начин на приложение

Пероралният разтвор може да се разрежи в чаша вода или бутилка за бебета като приемът му може да става с или без храна. След перорално приложение може да се усети горчивият вкус на леветирацетам.

4.3 Противопоказания

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

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Бъбречно увреждане

Прилагането на леветирацетам при пациенти с бъбречно увреждане изисква 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, левкопения, тромбоцитопения и панцитопения) са описани във връзка с приложението на леветирацетам, случващо се обикновено в началото на лечението. Пълната кръвна картина се препоръчва при пациенти, които получават значителна слабост, пирексия, повтарящи 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 малък, но повишен риск от поява на суицидни мисли и поведение. Механизмът на този риск не е известен.

Затова 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 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 предвид преустановяване, моля вижте точка 4.2.

Влошаване на пристъпите

Както се наблюдава и при другите видове антиепилептични лекарства, и при леветирацетам в редки случаи може да се засили честотата или тежестта на пристъпите. Този парадоксален ефект се съобщава обикновено през първия месец след започване или след увеличаване на дозата на леветирацетам и е обратим при прекратяване на приема или намаляване на дозата на лекарството. 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 в електрокардиограмата

По време на постмаркетинговото наблюдение са установени редки случаи на удължаване на QT-интервала в ЕКГ. Леветирацетам трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с удължаване на QTc-интервала, при пациенти, лекувани съпътстващо с лекарства, повлияващи QTc-интервала, или при пациенти със значимо предшестващо сърдечно заболяване или електролитни нарушения.

Педиатрична популация

Наличните данни при деца не показват повлияване на растежа и пубертета. Въпреки това не са известни дълготрайните ефекти върху способността за изучаване, интелекта, растежа, ендокринните функции, пубертета и възпроизводствения потенциал.
кърмачета

Помощни вещества

Керрга 100 mg/ml перорален разтвор съдържа метил парахидроксибензоат (E218), пропил парахидроксибензоат (E216), които могат да предизвикат алергични реакции (вероятно от забавен тип).

Съдържа също и течен малтитол. Пациенти с рядката наследствена обремененост на непоносимост към фруктоза не трябва да приемат това лекарство.

Съдържание на натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Антиепилептични лекарствени продукти

Данните от клинични проучвания при възрастни, преди пускане 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 лекарства не влияят върху фармакокинетиката на леветирацетам.

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

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 стационарните серумни 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), блокатор на бъбречната тубулна секреция, инхибира реналния клирънс на първичния метаболит, но не и на леветирацетам. Въпреки това концентрацията на този метаболит остава ниска.

Метотрексат

Съобщено е, че едновременното приложение на леветирацетам и метотрексат намалява клирънса на метотрексат, което води до повишена концентрация/задържане на метотрексат в кръвта до потенциално токсични нива. Нивата на метотрексат и леветирацетам в кръвта трябва да се проследяват внимателно при пациенти, лекувани едновременно с двете лекарства.

Перорални контрацептиви и други фармакокинетични взаимодействия

Леветирацетам 1 000 mg дневно не повлиява фармакокинетиката на оралните контрацептиви (етинилестрадиол и левоноргестрел); ендокринните параметри (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, орални контрацептиви и варфарин не повлиява фармакокинетиката на леветирацетам.

Слабителни

Има изолирани съобщения за намаление на ефикасността на леветирацетам, когато осмотичното слабително макрогол се прилага едновременно с перорален леветирацетам. Следователно, макрогол не трябва да се приема през устата в продължение на 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 е 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 основните 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 изходното ниво преди бременността). Затова на бременните жени трябва да се осигурят подходящи медицински грижи.

Кърмене

Леветирацетам се отделя в кърмата, затова 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 клинични данни, потенциалния риск за хора не е известен.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Леветирацетам не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини. Поради възможна различна индивидуална чувствителност при някои пациенти, в началото на лечението или при последващо увеличаване на дозата, може да се появи сънливост или други симптоми от страна на централната нервна система. 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 реакции, представени по-долу, се основава на анализа на сборни плацебо-контролирани клинични изследвания за всички изследвани показания, включващи общо 3 416 пациенти, лекувани с леветирацетам. Тези данни са допълнени с употребата на леветирацетам в съответните отворени разширени проучвания, както и постмаркетинговият 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.

Табулиран списък на нежеланите лекарствени реакции

Проявените нежелани лекарствени реакции при клинични изпитвания (при възрастни, юноши, деца и кърмачета над 1 месец) или от постмаркетингов опит са изброени по системно - органна класификация 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>СОК по MedDRA</u>	<u>Категории по честота</u>				
	<u>Много чести</u>	<u>Чести</u>	<u>Нечести</u>	<u>Редки</u>	<u>Много редки</u>
<u>Инфекции и инфестации</u>	назофарингити			инфекции	
<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) ⁽¹⁾ , 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, паническа атака, емоционална нестабилност/промени в настроението, тревожност	извършено самоубийство, личностни нарушения, абнормно мислене, делириум	обсесивно-компулсивно разстройство ⁽²⁾
<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 ⁽³⁾	
<u>Нарушения на очите</u>			диплопия, замъглено зрение		
<u>Нарушения на ухото и лабиринта</u>		вертиго			

<u>СОК по MedDRA</u>	<u>Категории по честота</u>				
	<u>Много чести</u>	<u>Чести</u>	<u>Нечести</u>	<u>Редки</u>	<u>Много редки</u>
<u>Сърдечни нарушения</u>				Удължен QT-интервал в 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 при функционални чернодробни тестове	чернодробна недостатъчност, хепатит	
<u>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</u>		обрив	алопеция, екзема, пруритус,	токсична епидермална некролиза, синдром на Stevens-Johnson, еритема мултиформе	
<u>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</u>			мускулна слабост, миалгия	Рабдомиолиза и повишена креатинин фосфокиназа в кръвта ⁽³⁾	
<u>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</u>				остра бъбречна недостатъчност	
<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 обесивно-компулсивни разстройства (obsessive-compulsive disorders, OCD) при пациенти със съпътстваща анамнеза за OCD или психиатрични разстройства.

⁽³⁾ Значително по-високо разпространение се наблюдава при пациенти от японски произход в сравнение при 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 алопекция се наблюдава възстановяване след преустановяване на Керрга. При някои от случаите на панцитопения е установено потискане на костния мозък.

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 плацебоконтролирани и отворени разширени проучвания. Шестдесет 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 отворени разширени проучвания. В плацебо-контролирани проучвания 233 от тези пациенти са били лекувани с леветирацетам. В тези две педиатрични възрастови групи, тези данни са допълнени с постмаркетингов 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 за леветирацетам при деца с епилепсия на възраст под 12 месеца.

Профилът на нежеланите реакции на леветирацетам е по принцип подобен при различните възрастови групи и в рамките на одобрените показания, свързани с епилепсията. Безопасността при педиатрични пациенти в плацебо-контролирани клинични проучвания са в съответствие с профила на безопасност на леветирацетам при възрастни, с изключение на поведенческите и психиатрични 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 Керрга не се различава (не е по-лоша) спрямо 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, отворено 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 национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Симптоми

Сомнолентност, тревожност, агресия, понижена степен на съзнание, потискане на дишането и кома са били наблюдавани при предозиране на Keppra.

Мерки при предозиране

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. Ефекта на отделяне при диализа е 60% за леветирацетам и 74% за първичния метаболит.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

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

Активното вещество леветирацетам е пиролидоново производно (S-енантиомер на α -ethyl-2-oxo-1-pyrrolidine acetamide), химически без връзка 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 проучванията 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 намалява редукцията в потока в GABA- и глицин-зависимите каналчета, индуцирани от цинк и b-карболини. Нещо повече, в *in vitro* проучванията, леветирацетам демонстрира свързване 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 в 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 про-конвулсивен 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 и повече месеца с епилепсия.

При възрастни, ефикасността на леветирацетам е доказана в 3 двойно-слепи, плацебо-контролирани проучвания с 1 000 mg, 2 000 mg или 3 000 mg/ден прилагани като 2 отделни дози с продължителност на лечението до 18 седмици. При сборно-груповия анализ, процента на пациентите достигнали 50% или по-високо намаление, спрямо изходното ниво на честотата на парциалните пристъпи за седмица при постоянна доза (12/14 седмици) е 27,7%, 31,6% и 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 получавали леветирацетам като постоянна доза от 60 mg/kg/дневно (прием два пъти на ден). 44,6% от пациентите приемащи леветирацетам и 19,6% от пациентите приемащи плацебо са достигнали 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 4-годишна възраст), ефикасността на леветирацетам е установена в двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване включващо 116 пациенти и с продължителност на лечението 5 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, 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 месец до 6 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 (процентът 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 определени по случаен начин 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, установената абсолютна разлика между терапиите е 0,2% (95% CI: -7,8 8,2). Повече от половината от пациентите остават без да

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, който са се повлияли от допълваща терапия с леветирацетам (36 възрастни пациента 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 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 има висока степен на разтворимост и проникване. Фармакокинетичният му профил е линеен с ниска интра-индивидуална и интер-индивидуална 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 нива могат да бъдат предвидени в зависимост от оралната доза леветирацетам изразени в mg/kg телесна маса. Ето защо не е необходимо следене на плазмените нива леветирацетам.

При възрастни и деца е установена значима взаимовръзка между слюнчената и плазмена концентрация (съотношението слюнка/плазма по отношение на концентрацията варира от 1 до 1,7 при оралната таблетна форма и 4 часа след приема на пероралния разтвор).

Възрастни и юноши

Абсорбция

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

Пикови плазмени концентрации ($C_{\max}$) се достигат 1,3 часа след приема. Стационарно състояние се достига след два дни при схема на приемане 2 пъти дневно. Пиковите концентрации ($C_{\max}$) са обичайно 31 $\mu\text{g/ml}$ и 43 $\mu\text{g/ml}$ съответно след еднократна доза 1 000 mg и многократно, два пъти дневно приложение на 1 000 mg. Степента на абсорбция не зависи от дозата и не се влияе от храната.

Разпределение

Няма данни за тъканното разпределение при хора. Нито леветирацетам, нито неговия първичен метаболит се свързват в значителна степен с плазмените протеини (< 10%). Обема 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, *ucb L057*, не участват чернодробните цитохром P₄₅₀ изоформи. Хидролизата на ацетамидната група е установена в голям брой тъкани, включително кръвни клетки. Метаболитът *ucb L057* е фармакологично неактивен.

Установени са също и два второстепенни метаболита. Единият се получава от хидроксилирането (1,6% от дозата), а другият от отварянето на пиролидоновия пръстен (0,9% от дозата). Другите неидентифицирани компоненти са 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 у хората - цитохром P₄₅₀ (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 и 1A2), глюкуронил трансферазата (UGT1A1 AND 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 е без ефект върху CYP1A2, SULT1E1 или UGT1A1. Леветирацетам умерено индуцира CYP2B6 и CYP3A4. *In vitro* данните и *in vivo* данните за взаимодействия върху оралните контрацептиви, дигоксин и варфарин показват, че *in vivo* не се очаква значимо индуциране на ензими. Затова малко вероятно е взаимодействие на Керра с други вещества.

Елиминиране

Плазменият полуживот при възрастни е 7 ± 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). Отделянето чрез изпражненията е само за 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 *ucb L057* е съответно 0,6 и 4,2 ml/min/kg и показва, че леветирацетам се отделя чрез гломерулна филтрация с последваща тубулна реабсорбция, и че първичният метаболит също се отделя чрез тубулна секреция в допълнение на гломерулната филтрация. Елиминирането на леветирацетам корелира с креатининовия клирънс.

Хора в старческа възраст

При пациенти в старческа възраст полуживотът е увеличен с около 40% (10 до 11 часа). Това е свързано с намаляване на бъбречната функция при тази популация (вж. точка 4.2).

Бъбречно увреждане

Привидният телесен клирънс на леветирацетам и неговия първичен метаболит корелира с креатининовия клирънс. Ето защо се препоръчва адаптиране на поддържащата дневна доза на Керрга на базата на креатининовия клирънс при пациенти със средно до тежко бъбречно увреждане (вж. точка 4.2).

При пациенти в краен стадий на бъбречна недостатъчност с анурия, полуживотът е приблизително 25 и 3,1 часа съответно през интердиализния и интрадиализния период. По време на обичайната 4-ри 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 приемане 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 на възрастни с епилепсия.

След многократно перорално приложение (20 до 60 mg/kg/дневно) при деца с епилепсия (4-12 години), леветирацетам се абсорбира бързо. Пикови плазмени концентрации се достигат 0,5 до 1 час след приема. Наблюдавано е линейно и пропорционално на дозата повишаване за пиковите плазмени концентрации и площта под кривата. Полуживотът 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 пикови плазмени концентрации се достигат 1 час след приема. Фармакокинетичните резултати показват, че полуживотът е по-кратък (5,3 часа), в сравнение с това 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 популационния фармакокинетичен анализ, проведен при пациенти от 1-месечна до 16-годишна възраст, телесното тегло е значимо свързано с привидния телесен клирънс (клирънсът се повишава с повишаването на телесното тегло) и телесния обем на разпределение. Възрастта също влияе върху двата параметъра. Този ефект е изразен по-скоро при кърмачетата и намалява при увеличение на възрастта, като става незначителен около 4-годишна възраст.

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

5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклиничните данни, съгласно общоприетите изследвания на безопасността, фармакологията, генотоксичността и карциногенен потенциал, не показват извънреден риск при човека.

Нежелани лекарствени реакции, които не са наблюдавани по време на клиничните проучвания но 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 повишаване на чернодробните ензими в плазмата.

Не са наблюдавани нежелани реакции върху мъжката и женската фертилност или репродукционната способност при плъхове в дози до 1800 mg/kg/ден (х 6 MRHD на mg/m² или базата на експозицията) при родителите и F1 поколение.

Проведени са две ембрио-феталното (ЕФР) развитие 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 промени в скелета/малки аномалии. Липсва ефект върху смъртността на ембрионите и липсва повишение на честотата на малформациите. NOAEL (No Observed Adverse Effect Level, Ниво, при което не се наблюдават нежелани реакции) е 3 600 mg/kg/ден при бременни женски плъхове (х 12 максималната препоръчана дневна доза при хора МПДХ, на mg/m²база) и 1 200 mg/kg/ден при фетусите.

Проведени са четири проучвания на ембрио-феталното развитие при зайци, покриващи дози от 200, 600, 800, 1 200 и 1 800 mg/kg/ден. Доза от 1 800 mg/kg/ден е предизвикала забележима токсичност при майката и намаление на теглото на плода, свързано с повишен риск от плод със сърдечно-съдови/скелетни аномалии. NOAEL е < 200 mg/kg/ден при майката и 200 mg/kg/ден при плода (равно на МПДХ на mg/m²база).

Пери- и постнатално проучване на развитието при плъхове с дози леветирацетам от 70, 350 и 1 800 mg/kg/ден. NOAEL е $\geq$ 1800 mg/kg/ден за F0 женски и за преживяемостта, растежа и развитието на F1 поколение до отбиването им (х 6 МПДХ на mg/m²база).

Проучвания на развитието в неонатална и млада възраст при животни (плъхове и кучета) не показват нежелани ефекти по отношение на стандартното развитие или съзряване при дози до 1800 mg/kg/дневно (х 6 – х 17 МПДХ на mg/m²база).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев цитрат
Лимонена киселина монохидрат
Метил парахидроксибензоат (E218)
Пропил парахидроксибензоат (E216)
Амониев глициризат
Глицерол (E422)
Течен малтитол (E965)
Ацесулфам калий (E950)
Аромат на грозде
Пречистена вода

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години.

След първото отваряне: 7 месеца.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в оригиналната бутилка за да се предпази от светлина.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Бутилка от тъмно стъкло (тип III) 300 ml с бяла, защитена от деца запушалка (полипропилен), поставена в картонена кутия, съдържаща също 10 ml градуирана спринцовка за перорални форми (полиетилен, полистирен) и адаптор за спринцовка (полиетилен).

Бутилка от тъмно стъкло (тип III) 150 ml с бяла, защитена от деца запушалка (полипропилен), поставена в картонена кутия, съдържаща също 5 ml градуирана спринцовка за перорални форми (полиетилен, полистирен) и адаптор за спринцовката (полиетилен).

Бутилка от тъмно стъкло (тип III) 150 ml, затворена с бяла, защитена от деца запушалка (полипропилен), поставена в картонена кутия, съдържаща също 1 ml градуирана спринцовка за перорални форми (полиетилен, полистирен) и адаптор за спринцовката (полиетилен).

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

UCB Pharma SA
Allée de la Recherche, 60
B-1070 Brussels
Белгия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/00/146/027
EU/1/00/146/031
EU/1/00/146/032

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

Дата на първо разрешаване: 29 септември 2000 г.
Дата на последно подновяване: 20 август 2015 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Керрга 100 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки ml съдържа 100 mg леветирацетам (levetiracetam).

Всеки флакон 5 ml съдържа 500 mg леветирацетам.

Помощни вещества с известно действие:

Всеки флакон съдържа 19 mg натрий.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Концентрат за инфузионен разтвор (стерилен концентрат)

Бистра, безцветна, течност

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Керрга е показана за монотерапия при лечение на парциални пристъпи със или без вторична генерализация при възрастни и юноши на възраст 16 и повече години с новодиагностицирана епилепсия.

Керрга е показана за допълващо лечение на:

- парциални пристъпи със или без вторична генерализация при възрастни, юноши и деца на възраст 4 и повече години с епилепсия.
- миоклонични пристъпи при възрастни и юноши на възраст 12 и повече години с ювенилна миоклонична епилепсия.
- първично генерализирани тонично-клонични пристъпи при възрастни и юноши на възраст 12 и повече години с идиопатична генерализирана епилепсия.

Керрга концентрат е алтернатива за пациентите когато пероралното приложение е временно невъзможно.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Парциални пристъпи

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

Всички показания

Възрастни (≥ 18 години) и юноши (12-17 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 относно необходимостта от намаляване на

пристъпите спрямо потенциалните нежелани ефекти. Тази доза може да се повиши до 500 mg два пъти дневно след две седмици.

В зависимост от клиничният отговор и поносимостта дневната доза може да се увеличи 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 250 mg или 500 mg два пъти дневно.

Юноши (12-17 години) с тегло под 50 kg и деца на възраст 4 години и повече

Лекарят трябва да предпише най-подходящата лекарствена форма, опаковка и количество на активното вещество в дозова единица, в зависимост от теглото, възрастта и дозата. Вижте точка *Педиатрична популация* за корекция на дозата в зависимост от теглото.

Спиране на лечението

Ако трябва да се спре лечението с леветирацетам, препоръчва се това да става постепенно (например при възрастни и юноши с тегло над 50 kg: дозата се намалява с 500 mg два пъти дневно на всеки две до четири седмици; при деца и юноши с тегло под 50 kg: намаляването на дозата не трябва да превишава 10 mg/kg два пъти дневно на всеки две седмици.

Продължителност на лечението

Няма опит от интравенозното приложение на леветирацетам за период по-продължителен от 4 дни.

Специални популации

Старческа възраст (65 години и по-възрастни)

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 (CL_{cr}). При възрастни и юноши с тегло над 50 kg CL_{cr} в ml/min може да се определи от серумния креатинин (mg/dl) чрез следната формула:

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

Като CL_{cr} се адаптира спрямо телесната повърхност (BSA) както следва:

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

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

Група	Креатининов клирънс (ml/min/1,73m ²)	Доза и честота на прилагане
Нормална функция	≥ 80	500 до 1 500 mg два пъти дневно
Лека степен на нарушена функция	50 - 79	500 до 1 000 mg два пъти дневно
Умерена степен на нарушена функция	30 - 49	250 до 750 mg два пъти дневно
Тежка степен на нарушена функция	< 30	250 до 500 mg два пъти дневно

Група	Креатининов клирънс (ml/min/1,73m ²)	Доза и честота на прилагане
Пациенти в краен стадий на бъбречна недостатъчност подлежащи на диализа ⁽¹⁾	-	500 до 1 000 mg веднъж дневно ⁽²⁾
⁽¹⁾ През първия ден на лечението се препоръчва натоварваща доза от 750 mg леветирацетам		
⁽²⁾ След диализа се препоръчва допълнителна доза от 250 до 500 mg.		

При деца с бъбречни увреждания, дозата 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 с бъбречни увреждания.

CL_{cr} в ml/min/1,73 m² е възможно да се определи от изчисляването на серумния креатинин (mg/dl) за по-млади юноши и деца с помощта на следната формула (формула на Schwartz):

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

k_s= 0,55 при деца под 13 години и девойки; k_s= 0,7 при юноши от мъжки пол.

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

Група	Креатининов клирънс (ml/min/1,73m ²)	Доза и честота на дозиране
		Деца над 4 години и юноши с тегло под 50 kg
Нормална функция	≥ 80	10 до 30 mg/kg (0,10 до 0,30 ml/kg) два пъти дневно
Лека степен на нарушена функция	50-79	10 до 20 mg/kg (0,10 до 0,20 ml/kg) два пъти дневно
Умерена степен на нарушена функция	30-49	5 до 15 mg/kg (0,05 до 0,15 ml/kg) два пъти дневно
Тежка степен на нарушена функция	< 30	5 до 10 mg/kg (0,05 до 0,10 ml/kg) два пъти дневно
Пациенти в краен стадий на бъбречна недостатъчност провеждащи диализа	--	10 до 20 mg/kg (0,10 до 0,20 ml/kg) веднъж дневно ^{(1) (2)}

⁽¹⁾ Препоръчва се натоварваща доза от 15 mg/kg (0,15 ml/kg) през първия ден на лечение с леветирацетам.

⁽²⁾ След диализа се препоръчва допълнителна доза от 5 до 10 mg/kg (0,05 до 0,10 ml/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/1,73m² се препоръчва 50% намаление на дневната поддържаща доза.

Педиатрична популация

Лекарят трябва да предпише най-подходящата лекарствена форма, във форма и количество на активното вещество в дозова единица, в зависимост от възрастта, теглото и дозата.

Монотерапия

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

Няма налични данни.

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

Моля, вижте горния раздел за възрастни (≥ 18 години) и юноши (от 12 до 17 години) с тегло 50 kg или повече.

Допълващо лечение при деца на възраст от 4 до 11 години и юноши (12-17 години) с тегло под 50 kg

Началната терапевтична доза е 10 mg/kg два пъти дневно.

В зависимост от клиничния отговор и поносимост, дозата може да бъде увеличена до 30 mg/kg два пъти дневно. Промяната в дозата не трябва да надвишава понижаване или повишаване с повече от 10 mg/kg два пъти дневно на всеки две седмици. При всички показания трябва да се използва най-ниската ефективна доза.

Дозата при деца с тегло 50 kg или повече е същата като при възрастни при всички показания.

Моля, вижте горния раздел за възрастни (≥ 18 години) и юноши (от 12 до 17 години) с тегло 50 kg или повече при всички показания.

Препоръчителна дозировка при деца и юноши:

Тегло	Начална доза 10 mg/kg два пъти дневно	Максимална доза 30 mg/kg два пъти дневно
15 kg ⁽¹⁾	150 mg два пъти дневно	450 mg два пъти дневно
20 kg ⁽¹⁾	200 mg два пъти дневно	600 mg два пъти дневно
25 kg	250 mg два пъти дневно	750 mg два пъти дневно
над 50 kg ⁽²⁾	500 mg два пъти дневно	1 500 mg два пъти дневно

⁽¹⁾ При деца с телесно тегло 25 kg или по-малко се препоръчва лечението да започне с Керрга 100 mg/ml перорален разтвор

⁽²⁾ Дозата при деца и юноши над 50 kg телесно тегло е като тази при възрастни

Допълващо лечение при кърмачета и деца под 4-годишна възраст

Не е установена безопасността и ефикасността на Керрга концентрат за инфузионен разтвор при деца под 4 години.

Наличните в момента данни са представени в точки 4.8, 5.1 и 5.2, но не може да се направи препоръка за дозировката.

Начин на приложение

Керрга концентрат се прилага само интравенозно, като определената доза трябва да се разрежда в минимум 100 ml съвместим разтворител и да се приложи интравенозно като 15-минутна инфузия (вж. точка 6.6).

4.3 Противопоказания

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

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Бъбречно увреждане

Прилагането на леветирацетам при пациенти с бъбречно увреждане изисква 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, левкопения, тромбоцитопения и панцитопения) са описани във връзка с приложението на леветирацетам, случващо се обикновено в началото на лечението. Пълната кръвна картина се препоръчва при пациенти, които получават значителна слабост, пирексия, повтарящи 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 малък, но повишен риск от поява на суицидни мисли и поведение. Механизмът на този риск не е известен.

Затова 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 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 предвид преустановяване, моля вижте точка 4.2.

Влошаване на пристъпите

Както се наблюдава и при другите видове антиепилептични лекарства, и при леветирацетам в редки случаи може да се засили честотата или тежестта на пристъпите. Този парадоксален ефект се съобщава обикновено през първия месец след започване или след увеличаване на дозата на леветирацетам и е обратим при прекратяване на приема или намаляване на дозата на лекарството. 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 в електрокардиограмата

По време на постмаркетинговото наблюдение са установени редки случаи на удължаване на QT-интервала в ЕКГ. Леветирацетам трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с удължаване на QTc-интервала, при пациенти, лекувани съпътстващо с лекарства, повлияващи QTc-интервала, или при пациенти със значимо предшестващо сърдечно заболяване или електролитни нарушения.

Педиатрична популация

Наличните данни при деца не показват повлияване на растежа и пубертета. Въпреки това не са известни дълготрайните ефекти върху способността за заучаване, интелекта, растежа, ендокринните функции, пубертета и възпроизводствения потенциал.

Помощни вещества

Максималната единична доза от лекарствения продукт съдържа 2,5 mmol (57 mg) натрий (0,8 mmol (или 19 mg) във флакон), еквивалентно на 2,85% от препоръчителния максимален дневен хранителен прием 2 g натрий на СЗО за възрастен. Това трябва да се вземе предвид при пациенти на диета с контролиран прием на натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Антиепилептични лекарствени продукти

Данните от клинични проучвания при възрастни, преди пускане 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 лекарства не влияят върху фармакокинетиката на леветирацетам.

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

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 стационарните серумни 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), блокатор на бъбречната тубулна секреция, инхибира реналния клирънс на първичния метаболит, но не и на леветирацетам. Въпреки това концентрацията на този метаболит остава ниска.

Метотрексат

Съобщено е, че едновременното приложение на леветирацетам и метотрексат намалява клирънса на метотрексат, което води до повишена концентрация/задържане на метотрексат в кръвта до потенциално токсични нива. Нивата на метотрексат и леветирацетам в кръвта трябва да се проследяват внимателно при пациенти, лекувани едновременно с двете лекарства.

Перорални контрацептиви и други фармакокинетични взаимодействия

Леветирацетам 1 000 mg дневно не повлиява фармакокинетиката на оралните контрацептиви (етинилестрадиол и левоноргестрел); ендокринните параметри (лутенизиращ 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, орални контрацептиви и варфарин не повлиява фармакокинетиката на леветирацетам.

Алкохол

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 основните вродени малформации. Налични са ограничени данни относно неврологичното развитие на деца, с *in utero* експозиция на монотерапия с леветирацетам. Данните от две наблюдателни 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 счита, 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 изходното ниво преди бременността). Затова на бременните жени трябва да се осигурят подходящи медицински грижи.

Кърмене

Леветирацетам се отделя в кърмата, затова 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 клинични данни, потенциалния риск за хора не е известен.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Леветирацетам не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини. Поради възможна различна индивидуална чувствителност при някои пациенти, в началото на лечението или при последващо увеличаване 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 реакции, представени по-долу, се основава на анализа на сборни плацебо-контролирани клинични изследвания за всички изследвани показания, включващи общо 3 416 пациенти, лекувани с леветирацетам. Тези данни са допълнени с употребата на леветирацетам в съответните отворени разширени проучвания, както и

постмаркетинговият 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.

Табулиран списък на нежеланите лекарствени реакции

Проявените нежелани лекарствени реакции при клинични изпитвания (при възрастни, юноши и деца) или от постмаркетингов опит са изброени по системно - органна класификация 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>СОК по MedDRA</u>	<u>Категории по честота</u>				
	<u>Много чести</u>	<u>Чести</u>	<u>Нечести</u>	<u>Редки</u>	<u>Много редки</u>
<u>Инфекции и инфестации</u>	назофарингити			инфекции	
<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) ⁽¹⁾ , свръхчувствителност (включително ангиоедем и анафилаксия)	
<u>Нарушения на метаболизма и храненето</u>		анорексия	намаляване на теглото, повишаване на теглото	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, паническа атака, емоционална нестабилност/промени в настроението, тревожност	извършено самоубийство, личностни нарушения, абнормно мислене, делириум	обсесивно-компулсивно разстройство ⁽²⁾

<u>СОК по MedDRA</u>	<u>Категории по честота</u>				
	<u>Много чести</u>	<u>Чести</u>	<u>Нечести</u>	<u>Редки</u>	<u>Много редки</u>
<u>Нарушения на нервната система</u>	сомнолент- ност, главоболие	конвулсии, нарушение на равнове- сието, 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 ⁽³⁾	
<u>Нарушения на очите</u>			диплопия, замъглено зрение		
<u>Нарушения на ухото и лабиринта</u>		вертиго			
<u>Сърдечни нарушения</u>				Удължен QT- интервал в електрокар- диограмата	
<u>Респираторни, гърдни и медиастинални нарушения</u>		кашлица			
<u>Стомашно- чревни нарушения</u>		болки в корема, диария, диспепсия, повръщане, гадене		панкреатит	
<u>Хепатобилиарни нарушения</u>			абнормни результати при функционални чернодробни тестове	чернодробна недостатъчност, хепатит	
<u>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</u>		обрив	алопеция, екзема, пруритус,	токсична епидермална некролиза, синдром на Stevens-Johnson, еритема мултиформе	
<u>Нарушения на мускулно- скелетната система и съединителната тъкан</u>			мускулна слабост, миалгия	Рабдомиолиза и повишена креатинин фосфокиназа в кръвта ⁽³⁾	
<u>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</u>				остра бъбречна недостатъчност	
<u>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</u>		астения/ умора			

<u>СОК по MedDRA</u>	<u>Категории по честота</u>				
	<u>Много чести</u>	<u>Чести</u>	<u>Нечести</u>	<u>Редки</u>	<u>Много редки</u>
<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 обесивно-компулсивни разстройства (obsessive-compulsive disorders, OCD) при пациенти със съпътстваща анамнеза за OCD или психиатрични разстройства.
- (3) Значително по-високо разпространение се наблюдава при пациенти от японски произход в сравнение при 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 Keppra. При някои от случаите на панцитопения е установено потискане на костния мозък.

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 плацебоконтролирани и отворени разширени проучвания. Шестдесет 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 отворени разширени проучвания. В плацебо-контролирани проучвания 233 от тези пациенти са били лекувани с леветирацетам. В тези две педиатрични възрастови групи, тези данни са допълнени с постмаркетингов 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 за леветирацетам при деца с епилепсия на възраст под 12 месеца.

Профилът на нежеланите реакции на леветирацетам е по принцип подобен при различните възрастови групи и в рамките на одобрените показания, свързани с епилепсията. Безопасността при педиатрични пациенти в плацебо-контролирани клинични проучвания са в съответствие с профила на безопасност на леветирацетам при възрастни, с изключение на поведенческите и психиатрични 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 Керрга не се различава (не е по-лоша) спрямо плацебо по отношение на промяната спрямо изходното ниво на *Leiter-R* внимание и памет - комбиниран скор за изследване на паметта в предварително 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, отворено 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 национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Симптоми

Сомнолентност, тревожност, агресия, понижена степен на съзнание, потискане на дишането и кома са били наблюдавани при предозиране на Керрга.

Мерки при предозиране

Няма специфичен антидот на леветирацетам. Лечението при предозиране е симптоматично и може да включва хемодиализа. Ефекта на отделяне при диализа е 60% за леветирацетам и 74% за първичния метаболит.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

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

Активното вещество леветирацетам е пиролидоново производно (S-енантиомер на *α*-ethyl-2-oxo-1-pyrrolidine acetamide), химически без връзка 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 намалява редукцията в потока в GABA- и глицин- зависимите каналчета, индуцирани от цинк и b-карболини. Нещо повече, в *in vitro* проучвания, леветирацетам демонстрира свързване 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 в 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 про-конвулсивен 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 и деца възрастна 4 и повече години с епилепсия.

При възрастни, ефикасността на леветирацетам е доказана в 3 двойно-слепи, плацебо-контролирани проучвания с 1 000 mg, 2 000 mg или 3 000 mg/ден прилагани като 2 отделни дози с продължителност на лечението до 18 седмици. При сборно-груповия анализ, процента на пациентите достигнали 50% или по-високо намаление, спрямо изходното ниво на честотата на парциалните пристъпи за седмица при постоянна доза (12/14 седмици) е 27,7%, 31,6% и 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 получавали леветирацетам като постоянна доза от 60 mg/kg/дневно (прием два пъти на ден). 44,6% от пациентите приемащи леветирацетам и 19,6% от пациентите приемащи плацебо са достигнали 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.

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 определени по случаен начин 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, установената абсолютна разлика между терапиите е 0,2% (95% CI: -7,8 8,2). Повече от половината от пациентите остават без да 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, който са се повлияли от допълваща терапия с леветирацетам (36 възрастни пациента 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 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 били свободни от тонично-клонични пристъпи за поне 6 месеца и 31,5% не са получавали тонично-клонични пристъпи за поне 1 година.

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетичният профил е определен след орална употреба. Единична доза от 1 500 mg леветирацетам, разтворен в 100 ml съвместим разтворител и приложен интравенозно като 15-минутна инфузия е биоеквивалентен на 1 500 mg леветирацетам след перорално приложение, приложени като 3 таблетки по 500 mg.

Изследвано е интравенозното приложение на доза от 4 000 mg разтворена в 100 ml 0,9% разтвор на натриев хлорид, приложена за 15 минути и доза от 2500 mg разтворена в 100 ml 0,9% разтвор на натриев хлорид, приложена за 5 минути. Фармакокинетичният профил и профилът на безопасност не показват рискове за безопасността.

Леветирацетам има висока степен на разтворимост и разпределение. Фармакокинетичният му профил е линеен с ниска интра-индивидуална и интер-индивидуална вариабилност. Няма промяна в клирънса след многократно приложение. Времево независимия фармакокинетичен профил на леветирацетам е потвърден и след 1 500 mg интравенозна инфузия, прилагана два пъти дневно за 4 дни.

Няма данни за съществена вариабилност по отношение на пола, расата и циркадния ритъм. Фармакокинетичният профил е сравним при здрави доброволци и пациенти с епилепсия.

Възрастни и юноши

Разпределение

Пиковата плазмена концентрация (C_{max}) наблюдавана при 17 индивида след еднократно приложение на 1 500 mg влята за 15 минути е 51 ± 19 микрограма/ml (средна аритметична стойност $\pm$ стандартното отклонение).

Няма данни за тъканното разпределение при хора.

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

Обема 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, *ucb L057*, не участват чернодробните цитохром P₄₅₀ изоформи. Хидролизата на ацетамидната група е установена в голям брой тъкани, включително кръвни клетки. Метаболитът *ucb L057* е фармакологично неактивен.

Установени са също и два второстепенни метаболита. Единият се получава от хидроксилането (1,6% от дозата), а другият от отварянето на пиролидоновия пръстен (0,9% от дозата). Другите неидентифицирани компоненти са 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 у хората - цитохром P₄₅₀ (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 и 1A2), глюкуронил трансферазата (UGT1A1 AND 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 е без ефект върху CYP1A2, SULT1E1 или UGT1A1. Леветирацетам умерено индуцира CYP2B6 и CYP3A4. *In vitro* данните и *in vivo* данните за взаимодействия върху оралните контрацептиви, дигоксин и варфарин показват, че *in vivo* не се очаква значимо индуциране на ензими. Затова малко вероятно е взаимодействие на Керрга с други вещества.

Елиминиране

Плазменият полуживот при възрастни е 7 ± 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). Отделянето чрез изпражненията е само за 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 *ucb L057* е съответно 0,6 и 4,2 ml/min/kg и показва, че леветирацетам се отделя чрез гломерулна филтрация с последваща тубулна реабсорбция, и че първичният метаболит също се отделя чрез тубулна секреция в допълнение на гломерулната филтрация. Елиминирането на леветирацетам корелира с креатининовия клирънс.

Хора в старческа възраст

При пациенти в старческа възраст полуживотът е увеличен с около 40% (10 до 11 часа). Това е свързано с намаляване на бъбречната функция при тази популация (вж. точка 4.2).

Бъбречно увреждане

Привидният телесен клирънс на леветирацетам и неговия първичен метаболит корелира с креатининовия клирънс. Ето защо се препоръчва адаптиране на поддържащата дневна доза на Керрга на базата на креатининовия клирънс при пациенти със средно до тежко бъбречно увреждане (вж. точка 4.2).

При пациенти в краен стадий на бъбречна недостатъчност с анурия, полуживотът е приблизително 25 и 3,1 часа съответно през интердиализния и интрадиализния период. По време на обичайната 4-ри 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)

Не е проучена фармакокинетиката при педиатрични пациенти след интравенозно приложение. Въпреки това, въз основа на фармакокинетичните свойства на леветирацетам, фармакокинетиката при възрастни след интравенозно приложение и при деца след перорално приложение, експозицията (AUC) на леветирацетам се очаква да бъде подобна при педиатрични пациенти на възраст 4 – 12 години след интравенозно и перорално приложение.

След приемане 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 на възрастни с епилепсия.

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

5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклиничните данни, съгласно общоприетите изследвания на безопасността, фармакологията, генотоксичността и карциногенен потенциал, не показват извънреден риск при човека.

Нежелани лекарствени реакции, които не са наблюдавани по време на клиничните проучвания но 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 повишаване на чернодробните ензими в плазмата.

Не са наблюдавани нежелани реакции върху мъжката и женската фертилност или репродукционната способност при плъхове в дози до 1800 mg/kg/ден (х 6 MRHD на mg/m² или базата на експозицията) при родителите и F1 поколение.

Проведени са две проучвания на ембрио-феталното (ЕФР) развитие при плъхове с 400, 1200 и 3600 mg/kg/ден. При 3600 mg/kg/ден в само едно от 2 ЕФР проучвания е имало слабо намаление в теглото на зародиша свързано с гранично повишение на промени в скелета/малки аномалии. Липсва ефект върху смъртността на ембрионите и липсва повишение на честотата на малформациите NOAEL (No Observed Adverse Effect Level, Ниво, при което не се наблюдават нежелани реакции) е 3600 mg/kg/ден при бременни женски плъхове (х 12 максималната препоръчана дневна доза при хора МПДХ, на mg/m²база) и 1200 mg/kg/ден при фетусите.

Проведени са четири проучвания на ембрио-феталното развитие при зайци, покриващи дози от 200, 600, 800, 1200 и 1800 mg/kg/ден. Доза от 1800 mg/kg/ден е предизвикала забележима токсичност при майката и намаление на теглото на плода, свързано с повишен риск от плод със сърдечно-съдови/скелетни аномалии. NOAEL е <200 mg/kg/ден при майката и 200 mg/kg/ден при фетусите (равно на МПДХ на mg/m²база).

Пери- и постнатално развойно проучване на развитието при плъхове с дози леветирацетам от 70, 350 и 1800 mg/kg/ден. НННР е $\geq$ 1800 mg/kg/ден за F0 женски и за преживаемостта, растежа и развитието на F1 поколение до отбиването им (х 6 МПДХ на mg/m²база).

Проучвания на развитието в неонаталните и млада възраст при животни (плъхове и кучета) не показват нежелани ефекти по отношение на стандартното развитие или съзряване при дози до 1800 mg/kg/дневно (х 6 – х 17 МПДХ на mg/m²база).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев ацетат
Ледена оцетна киселина
Натриев хлорид
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Лекарствения продукт не трябва да бъде смесван с други лекарствени продукти с изключение на споменатите в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

3 години.

От микробиологична гледна точка, продукта трябва да се използва непосредствено след разреждане. Ако не се използва веднага, времето и условията на съхранение са отговорност на този, който го използва и обикновено са в границите на 24 часа при температура от 2 до 8°C, освен ако разреждането се извършва на контролирано място с валидирани асептични условия.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква особени условия за съхранение.

За условията на съхранение след разреждане на лекарствения продукт – вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

5 ml флакон от стъкло (тип I), затворен със запушалка от сива бромобутилова гума без покритие, запечатан с обкатка от алуминий с полипропиленово отчупващо се капаче. Всяка картонена опаковка съдържа 10 флакона.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Вижте таблица 1 за препоръчителния начин за приготвяне и приложение на Керрга концентрат за инфузионен разтвор за достигането на обща дневна доза от 500 mg, 1 000 mg, 2 000 mg и 3 000 mg разделени на два приема.

Таблица 1. Приготвяне и приложение на Керрга концентрат за инфузионен разтвор

Доза	Използваем обем	Обем на разтворителя	Време на инфузия	Честота на приложение	Обща дневна доза
250 mg	2,5 ml (половин флакон 5 ml)	100 ml	15 минути	Два пъти дневно	500 mg/ден
500 mg	5 ml (един флакон 5 ml)	100 ml	15 минути	Два пъти дневно	1000 mg/ден
1000 mg	10 ml (два флакона 5 ml)	100 ml	15 минути	Два пъти дневно	2000 mg/ден
1500 mg	15 ml (три флакона 5 ml)	100 ml	15 минути	Два пъти дневно	3000 mg/ден

Лекарственият продукт е за еднократно приложение. Неизползваният разтвор трябва да се унищожи.

Керрга концентрат за инфузионен разтвор е доказано физически съвместим и химически стабилен минимум 24 часа при смесването му с разтворителите по-долу, съхраняван в PVC сакове при контролирана температура от 15-25°C.

Разтворители:

- Натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор
- Рингер лактат инжекционен разтвор
- Декстроza 50 mg/ml (5%) инжекционен разтвор

Продукт с видими частици или промяна в цвета не трябва да се използва.

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

UCB Pharma SA
Allee de la Recherche, 60
B-1070 Brussels
Белгия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/00/146/033

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

Дата на първо разрешаване: 29 септември 2000 г.

Дата на последно подновяване: 20 август 2015 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ), ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партиди

Филмирани таблетки

UCB Pharma SA Chemin du Foriest B-1420 Braine-l'Alleud Белгия	или	Aesica Pharmaceuticals S.r.l. Via Praglia, 15 I-10044 Pianezza Италия
--	-----	--

Концентрат за инфузионен разтвор

UCB Pharma SA Chemin du Foriest B-1420 Braine-l'Alleud Белгия	или	Aesica Pharmaceuticals S.r.l. Via Praglia, 15 I-10044 Pianezza Италия
--	-----	--

Перорален разтвор

NextPharma SAS 17, Route de Meulan F-78520 Limay Франция	или	UCB Pharma SA Chemin du Foriest B-1420 Braine-l'Alleud Белгия
---	-----	--

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• Периодични актуализирани доклади за безопасност

Притежателят на разрешението за употреба трябва да подава периодични актуализирани доклади за безопасност за този продукт съгласно изискванията, посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО и публикуван на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• План за управление на риска (ПУР)

ПРУ трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на Разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

Ако подаването на ПАДБ и актуализирането на ПУР съвпадат, те може да се подадат едновременно.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Кутия по 20, 30, 50, 60, 100, 100 (100 x 1)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Керпра 250 mg филмирани таблетки
Леветирацетам

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 250 mg леветирацетам.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

20 филмирани таблетки
30 филмирани таблетки
50 филмирани таблетки
60 филмирани таблетки
100 филмирани таблетки
100 x 1 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение

Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

UCB Pharma SA
Allee de la Recherche 60
B-1070 Brussels
Белгия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/00/146/001 20 таблетки
EU/1/00/146/002 30 таблетки
EU/1/00/146/003 50 таблетки
EU/1/00/146/004 60 таблетки
EU/1/00/146/005 100 таблетки
EU/1/00/146/034 100 x 1 таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

kerpra 250 mg
Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука 100 x 1 таблетки

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Кутия по 200 (2 x 100) с bluebox

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Керпра 250 mg филмирани таблетки
Леветирацетам

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 250 mg леветирацетам.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Групова опаковка: 200 (2 опаковки по 100) филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение

Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

UCB Pharma SA
Allee de la Recherche 60
B-1070 Brussels
Белгия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/00/146/029 200 таблетки (2 опаковки по 100)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

keppra 250 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Междинна опаковка съдържаща 100 таблетки в кутия с 200 (2 x 100) таблетки без blue box

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Керпра 250 mg филмирани таблетки
Леветирацетам

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 250 mg леветирацетам.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

100 филмирани таблетки
Съставна част от групова опаковка, не може да се продава отделно.

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение

Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

UCB Pharma SA
Allee de la Recherche 60
B-1070 Brussels
Белгия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

keppra 250 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ

Блистер от алуминий/PVC

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Керпра 250 mg филмирани таблетки
Леветирацетам

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

UCB лого

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Кутия по 10, 20, 30, 50, 60, 100, 100 (100 x 1), 120

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Керпра 500 mg филмирани таблетки
Леветирацетам

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 500 mg леветирацетам.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

10 филмирани таблетки
20 филмирани таблетки
30 филмирани таблетки
50 филмирани таблетки
60 филмирани таблетки
100 филмирани таблетки
100 x 1 филмирани таблетки
120 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение

Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

UCB Pharma SA
Allee de la Recherche 60
B-1070 Brussels
Белгия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/00/146/006 10 таблетки
EU/1/00/146/007 20 таблетки
EU/1/00/146/008 30 таблетки
EU/1/00/146/009 50 таблетки
EU/1/00/146/010 60 таблетки
EU/1/00/146/011 100 таблетки
EU/1/00/146/012 120 таблетки
EU/1/00/146/035 100 x 1 таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

keppra 500 mg

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука 100 x 1 таблетки

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Кутия по 200 (2 x 100) с blue box

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Керпра 500 mg филмирани таблетки
Леветирацетам

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 500 mg леветирацетам.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Групова опаковка: 200(2 опаковки по 100)филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение

Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

UCB Pharma SA
Allée de la Recherche 60
B-1070 Brussels
Белгия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/00/146/013 200 таблетки (2 опаковки по 100)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

keppra 500 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Междинна опаковка съдържаща 100 таблетки в кутия с 200 (2 x 100) таблетки без blue box

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Керпра 500 mg филмирани таблетки
Леветирацетам

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 500 mg леветирацетам.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

100 филмирани таблетки
Съставна част от групова опаковка, не може да се продава отделно.

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

UCB Pharma SA
Allee de la Recherche 60
B-1070 Brussels
Белгия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

keppra 500 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ

Блистер от алуминий/PVC

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Керпра 500 mg филмирани таблетки
Леветирацетам

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

UCB лого

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Кутия по 20, 30, 50, 60, 80, 100, 100 (100 x 1)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Керпра 750 mg филмирани таблетки
Леветирацетам

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 750 mg леветирацетам.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа сънсет жълто (Е 110). За допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

20 филмирани таблетки
30 филмирани таблетки
50 филмирани таблетки
60 филмирани таблетки
80 филмирани таблетки
100 филмирани таблетки
100 x 1 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение

Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

UCB Pharma SA
Allee de la Recherche 60
B-1070 Brussels
Белгия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/00/146/014 20 таблетки
EU/1/00/146/015 30 таблетки
EU/1/00/146/016 50 таблетки
EU/1/00/146/017 60 таблетки
EU/1/00/146/018 80 таблетки
EU/1/00/146/019 100 таблетки
EU/1/00/146/036 100 x 1 таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

kerpra 750 mg
Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука 100 x 1 таблетки

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Кутия по 200 (2 x 100) с blue box

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Керпра 750 mg филмирани таблетки
Леветирацетам

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 750 mg леветирацетам.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа сънсет жълто (Е 110). За допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Групова опаковка: 200 (2 опаковки по 100) филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение

Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

UCB Pharma SA
Allee de la Recherche 60
B-1070 Brussels
Белгия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/00/146/028 200 таблетки (2 опаковки по 100)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

keppra 750 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Междинна опаковка съдържаща 100 таблетки в кутия с 200 (2 x 100) таблетки без blue box

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Керпра 750 mg филмирани таблетки
Леветирацетам

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 750 mg леветирацетам.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа сънсет жълто (Е 110). За допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

100 филмирани таблетки
Съставна част от групова опаковка, не може да се продава отделно.

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение

Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

UCB Pharma SA
Allee de la Recherche 60
B-1070 Brussels
Белгия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

keppra 750 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ

Блистер от алуминий/PVC

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Керпра 750 mg филмирани таблетки
Леветирацетам

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

UCB лого

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Кутия с 10, 20, 30, 50, 60, 100, 100 (100 x 1)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Керпра 1 000 mg филмирани таблетки
Леветирацетам

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 1 000 mg леветирацетам.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

10 филмирани таблетки
20 филмирани таблетки
30 филмирани таблетки
50 филмирани таблетки
60 филмирани таблетки
100 филмирани таблетки
100 x 1 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение

Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЙТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

UCB Pharma SA
Allee de la Recherche 60
B-1070 Brussels
Белгия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/00/146/020 10 таблетки
EU/1/00/146/021 20 таблетки
EU/1/00/146/022 30 таблетки
EU/1/00/146/023 50 таблетки
EU/1/00/146/024 60 таблетки
EU/1/00/146/025 100 таблетки
EU/1/00/146/037 100 x 1 таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

keppra 1000 mg

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука 100 x 1 таблетки

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Кутия с 200 (2 x 100) с blue box

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Керпра 1 000 mg филмирани таблетки
Леветирацетам

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 1 000 mg леветирацетам.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Групова опаковка: 200 (2 опаковки по 100) филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение

Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

UCB Pharma SA
Allee de la Recherche 60
B-1070 Brussels
Белгия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/00/146/026 200 таблетки (2 опаковки по 100)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

keppra 1 000 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Междинна опаковка съдържаща 100 таблетки в кутия с 200 (2 x 100) таблетки без blue box

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Керпра 1 000 mg филмирани таблетки
Леветирацетам

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 1 000 mg леветирацетам.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

100 филмирани таблетки
Съставна част от групова опаковка, не може да се продава отделно.

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение

Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

UCB Pharma SA
Allee de la Recherche 60
B-1070 Brussels
Белгия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

keppra 1000 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ

Блистер от алуминий/PVC

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Керпра 1 000 mg филмирани таблетки
Леветирацетам

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

UCB лого

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА И ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

Бутилка 300 ml

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Керпра 100 mg/ml перорален разтвор
Леветирацетам
За възрастни и деца на възраст 4 години и повече.

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки ml съдържа 100 mg леветирацетам.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа E216, E218 и течен малтитол.
За допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

300 ml перорален разтвор

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение.
Използвайте спринцовката от 10 ml, включена в опаковката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:
Не използвайте това лекарство повече от 7 месеца след първото отваряне на бутилката.
Дата на отваряне *само върху вторичната опаковка*

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната опаковка за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

UCB Pharma SA
Allee de la Recherche 60
B-1070 Brussels
Белгия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/00/146/027

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

keppra 100 mg/ml *само върху вторичната опаковка*

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор. Само върху вторичната опаковка

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

Само върху вторичната опаковка

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА И ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

Бутилка 150 ml

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Керпра 100 mg/ml перорален разтвор
Леветирацетам
За деца на възраст от 6 месеца до под 4 години.

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки ml съдържа 100 mg леветирацетам.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа E216, E218 и течен малтитол.
За допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

150 ml перорален разтвор

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение.
Използвайте само спринцовката от 5 ml, включена в опаковката.
НОВА СПРИНЦОВКА

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:
Не използвайте това лекарство повече от 7 месеца след първото отваряне на бутилката.
Дата на отваряне само върху вторичната опаковка

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната бутилка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

UCB Pharma SA
Allee de la Recherche 60
B-1070 Brussels
Белгия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/00/146/031

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

keppra 100 mg/ml *само върху вторичната опаковка*

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор. само върху вторичната опаковка

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN
само върху вторичната опаковка

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА И ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

Бутилка 150 ml

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Керпра 100 mg/ml перорален разтвор
Леветирацетам
За деца на възраст от 1 месец до под 6 месеца.

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки ml съдържа 100 mg леветирацетам.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа E216, E218 и течен малтитол.
За допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

150 ml перорален разтвор

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение.
Използвайте спринцовката от 1 ml, включена в опаковката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:
Не използвайте това лекарство повече от 7 месеца след първото отваряне на бутилката.
Дата на отваряне *само върху вторичната опаковка*

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната опаковка за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

UCB Pharma SA
Allée de la Recherche 60
B-1070 Brussels
Белгия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/00/146/032

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

keppra100 mg/ml само върху вторичната опаковка

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор. само върху вторичната опаковка

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN
само върху вторичната опаковка

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Кутия 10 флакона

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Керпра 100 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор
Леветирацетам

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Един флакон съдържа 500 mg/5 ml леветирацетам.
Всеки ml съдържа 100 mg леветирацетам.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: натриев ацетат, ледена оцетна киселина, натриев хлорид, вода за инжекции. За допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

500 mg/5 ml

10 флакона концентрат за инфузионен разтвор

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Интравенозно приложение

Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:
Използвайте веднага след разреждане.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

UCB Pharma SA
Allee de la Recherche 60
B-1070 Brussels
Белгия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/00/146/033 (*запушалка без покритие*)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

Флакони 5 ml

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Керпра 100 mg/ml стерилен концентрат
Леветирацетам
i.v.

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP
Използвайте веднага след разреждане.

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

500 mg/5 ml

6. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

Керпра 250 mg филмирани таблетки
Керпра 500 mg филмирани таблетки
Керпра 750 mg филмирани таблетки
Керпра 1000 mg филмирани таблетки
Леветирацетам (Levetiracetam)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди Вие или Вашето дете да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите както Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Керпра и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Керпра
3. Как да приемате Керпра
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Керпра
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Керпра и за какво се използва

Леветирацетам е антиепилептично лекарство (лекарство за лечение на пристъпите при епилепсия).

Керпра се използва:

- самостоятелно при възрастни и юноши на възраст 16 и повече години с новодиагностицирана епилепсия за лечение на определена форма на епилепсия. Епилепсията е заболяване, при което пациентите имат повтарящи се припадъци (пристъпи). Леветирацетам се използва при форма на епилепсия, при която пристъпът първоначално засяга само едната страна на мозъка, но може след това да обхване по-големи зони от двете страни на мозъка (парциален пристъп със или без вторична генерализация). Леветирацетам Ви е назначен от Вашия лекар, за да се намали броят на припадъците.
- като допълнение към други антиепилептични лекарства за лечение на:
 - парциални пристъпи с или без генерализация при възрастни, юноши, деца и кърмачета на възраст 1 и повече месеца;
 - миоклонични пристъпи (кратки, резки потрепвания на мускул или група мускули) при възрастни и юноши на възраст 12 и повече години с ювенилна миоклонична епилепсия;
 - първично генерализирани тонично-клонични пристъпи (големи припадъци, включително загуба на съзнание) при възрастни и юноши на възраст 12 и повече години с идиопатична генерализирана епилепсия (форма на епилепсия, за която се приема, че има генетична причина).

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Керрга

Не приемайте Керрга

- Ако сте алергични към леветирацетам, пиридинови производни или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да приемете Керрга.

- Ако имате бъбречни проблеми, следвайте лекарските указания. Вашия лекар може да прецени дали Вашата дозировка трябва да се коригира.
- Ако забележите някакво забавяне на растежа или неочаквано развитие на пубертет на Вашето дете, моля информирайте Вашия лекар.
- Малка част от хората, лекувани с антиепилептици като Керрга са имали мисли за самонараняване или самоубийство. Ако имате симптоми на депресия и/или мисли за самоубийство, моля обърнете се към Вашия лекар.
- Ако имате фамилна или медицинска анамнеза за неравномерен сърдечен ритъм (видим на електрокардиограма), или ако имате заболяване и/или сте на лечение, което предразполага към неравномерен сърдечен ритъм или нарушаване на съотношението на солите в организма.

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако някоя от следните нежелани реакции стане сериозна или продължи повече от няколко дни:

- Ненормални мисли, чувство на раздразнителност или реагиране по-агресивно от обикновено, или ако Вие или Вашето семейство и приятели забележите важни промени в настроението или поведението.
- Влошаване на епилепсията:
Пристъпите Ви рядко могат да се влошат или да зачестят най-вече през първия месец след започване на лечението или след увеличаване на дозата.
При много рядка форма на епилепсия с ранно начало (епилепсия, свързана с мутации на SCN8A), която причинява няколко вида пристъпи и загуба на способности, може да забележите, че пристъпите продължават или се влошават по време на лечението Ви.

Ако получите някой от тези нови симптоми докато приемате Керрга, незабавно се консултирайте с лекар.

Деца и юноши

- Керрга не е показана при деца и юноши под 16 години като самостоятелно лечение (монотерапия)

Други лекарства и Керрга

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

Не приемайте макрогол (слабително лекарство) в продължение на един час преди и един час след приема на леветирацетам, тъй като това може да води до намаляване на неговия ефект.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Леветирацетам може да се прилага по време на бременност само ако след внимателна оценка Вашият лекар счете, че е необходимо.

Не трябва да спирате лечението, без да го обсъдите с Вашия лекар.

Не може да се изключи напълно риска от вродени дефекти за Вашето неродено дете. Две проучвания не показват повишен риск от аутизъм или интелектуални затруднения при деца, родени от майки, лекувани с леветирацетам по време на бременност. Наличните данни относно

въздействието на леветирацетам върху неврологичното развитие при децата обаче са ограничени.

Не се препоръчва кърмене по време на лечението.

Шофиране и работа с машини

Керрга може да повлияе върху способността за шофиране и работа с машини, тъй като може да предизвика сънливост. Това е по-вероятно в началото на лечението или след увеличаване на дозата. Не използвайте каквато и да е техника или машини докато не се установи, че способността Ви да изпълнявате тези дейности не е засегната.

Керрга 750 mg таблетки съдържа сънсет жълто FCF(E110).

Оцветителят сънсет жълто може да предизвика алергични реакции.

Керрга съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да приемате Керрга

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Приемайте предписания брой таблетки точно както Ви е казал Вашият лекар.

Керрга трябва да се приема два пъти дневно, веднъж сутрин и веднъж вечер, по едно и също време всеки ден.

Допълващо лечение и монотерапия (от 16-годишна възраст)

- **Дозировка при възрастни (≥ 18 години) и юноши (12 до 17 години) с тегло 50 kg или повече:**
Препоръчителна доза: между 1 000 mg и 3 000 mg всеки ден.
Когато първоначално започнете да приемате Керрга, Вашият лекар ще Ви предпише **по-ниска** доза в продължение на 2 седмици, преди да Ви даде най-ниската дневна доза.
Например: ако дневната Ви доза е 1 000 mg, намалената начална доза е 1 таблетка по 250 mg сутрин и 1 таблетка по 250 mg вечер, като дозата Ви ще се увеличава постепенно, така че след 2 седмици да достигне 1 000 mg на ден.
- **Дозировка при юноши (12 до 17 години) с тегло 50 kg или по-малко:**
Вашият лекар ще предпише най-подходящата лекарствена форма на Керрга съобразно теглото и дозировката.
- **Дозировка при кърмачета (1 месец до 23 месеца) и деца (2 до 11 години) с тегло под 50 kg:**
Вашият лекар ще предпише най-подходящата лекарствена форма на Керрга съобразно възрастта, теглото и дозировката.

Керрга 100 mg/ml перорален разтвор е по-подходяща форма за кърмачета и деца на възраст под 6 години и за деца и юноши (от 6 до 17 години) с тегло под 50 kg и когато таблетките не позволяват точно дозиране.

Начин на приложение

Поглъщайте таблетките Керрга с достатъчно количество течност (например чаша вода). Може да приемате Керрга със или без храна. След перорално приложение може да се усети горчивият вкус на леветирацетам.

Продължителност на лечението

- Керрга се прилага за дългосрочно лечение. Вие трябва да приемате Керрга толкова продължително, колкото Ви е посъветвал Вашия лекар.
- Не спирайте лечението с Керрга без съвет от Вашия лекар, тъй като това може да увеличи пристъпа Ви.

Ако сте приели повече от необходимата доза Керрга

Възможните нежелани лекарствени реакции при предозиране на Керрга са сънливост, тревожност, агресия, намалено внимание, потискане на дишането и кома.

Уведомете Вашия лекар, ако сте приели повече от необходимите таблетки. Вашият лекар ще предприеме най-добрите възможни мерки при предозиране.

Ако сте пропуснали да приемете Керрга

Уведомете Вашия лекар, ако сте пропуснали една или повече дози.

Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата таблетка.

Ако сте спрели приема на Керрга

При спиране на лечението, Керрга трябва да се прекъсва постепенно с цел избягване увеличаване на пристъпите. Ако Вашият лекар реши да спре лечението с Керрга, ще Ви обясни как постепенно да спрете приема.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Незабавно уведомете Вашия лекар или отидете до най-близкия център за спешна медицинска помощ, ако получите:

- слабост, чувство за прималяване или замаяване или имате затруднено дишане, тъй като те могат да са признаци на тежка алергична (анафилактична) реакция
- подуване на лицето, устните, езика и гърлото (едем на Квинке)
- грипозни симптоми и обрив по лицето, последвани от обширен обрив с висока температура, повишени стойности на чернодробните ензими, наблюдавани при изследвания на кръвта и повишаване на определен вид бели кръвни клетки (еозинофилия), увеличени лимфни възли и засягане на други органи в тялото (лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми [DRESS]).
- симптоми като малък обем урина, умора, гадене, повръщане, обърканост и подуване на краката, глезените или стъпалата, тъй като това може да бъде признак на внезапно намаляване на бъбречната функция
- кожен обрив, при който може да се образуват мехури и да изглежда като малки мишени (тъмно петно в центъра, заобиколено от по-светла област с тъмен пръстен около ръба) (*еритема мултиформе*)
- широко разпространен обрив с мехури и белене на кожата, особено около устата, носа, очите и половите органи (*синдром на Стивънс-Джонсън*)
- по-тежка форма на обрив, причиняващ белене на кожата на повече от 30% от повърхността на тялото (*токсична епидермална некролиза*)
- признаци на сериозни психични промени или ако някой около Вас забележи признаци на обърканост, сомнолентност (сънливост), амнезия (загуба на памет), нарушения на паметта (забравяне), необичайно поведение или други неврологични признаци, включително неволеви или неконтролирани движения. Това може да са симптоми на енцефалопатия.

Най-често съобщаваните нежелани реакции са назофарингит, сънливост, главоболие, умора и замаяност. В началото на лечението или при увеличаване на дозата, нежеланите реакции, като сънливост, умора и замаяност може да са по-чести. Тези реакции ще намаляват с времето.

Много чести: могат да засегнат повече от 1 на 10 души

- назофарингит;
- сомнолентност (сънливост), главоболие.

Чести: могат да засегнат до 1 на 10 души

- анорексия (загуба на апетит);
- депресия, враждебност или агресивност, тревожност, безсъние, нервност или раздразнителност;
- конвулсия, нарушение в равновесието (загуба на равновесие), замаяност (чувство на нестабилност), летаргия (липса на енергия и ентусиазъм), тремор (неволно треперене);
- вертиго (чувство на световъртеж);
- кашлица;
- болки в корема, диария, диспепсия (смущение в храносмилането), повръщане, гадене;
- обрив;
- астения/ умора (изтощение).

Нечести: могат да засегнат до 1 на 100 души

- намален брой тромбоцити, намален брой левкоцити;
- намаляване на телото, повишаване на телото;
- опит за самоубийство и мисли за самоубийство, психични разстройства, необичайно поведение, халюцинации, гняв, обърканост, паническа атака, емоционална нестабилност/промени в настроението, безпокойство;
- амнезия (загуба на памет), нарушения на паметта (забравяне), нарушена координация/атаксия (липса на координация на движенията), парестезия (изтръпване), нарушение на вниманието (загуба на концентрация);
- диплопия (двойно виждане), замъглено зрение;
- повишение/отклонение в чернодробните функционални показатели;
- косопад, екзема, пруритус;
- мускулна слабост, миалгия (болка в мускулите);
- нараняване.

Редки: могат да засегнат до 1 на 1 000 души

- инфекция;
- намален брой на всички видове кръвни клетки;
- тежки алергични реакции на (DRESS, анафилактична реакция [тежка и значима алергична реакция], едем на Квинке [подуване на лицето, устните, езика и гърлото]);
- намаление на концентрацията на натрий в кръвта;
- самоубийство, личностни нарушения (поведенчески проблеми), промяна в мисленето (забавено мислене, невъзможност за концентрация);
- делириум;
- енцефалопатия (вижте подточка „Незабавно уведомете Вашия лекар“ за подробно описание на симптомите);
- пристъпите могат да се влошат или да зачестят;
- неконтролирани мускулни спазми засягащи главата, тялото и крайниците, трудност при контролиране на движенията, хиперкинезия (повишена активност);
- промяна на сърдечния ритъм (видима в електрокардиограма);
- панкреатит;
- чернодробна недостатъчност, хепатит;
- внезапно намаляване на бъбречната функция;

- кожен обрив, който може да е под формата на мехури и да изглежда като малки мишени (тъмни петна в центъра, заобиколени от по-бледи зони, с тъмен пръстен около ръба) (*еритема мултиформе*), широко разпространен обрив с мехури и белене на кожата, особено около устата, носа, очите и половите органи (синдром на Стивънс-Джонсън) и по-тежка форма, причиняваща белене на кожата в повече от 30% от повърхността на тялото (*токсична епидермална некролиза*);
- рабдомиолиза (разрушаване на мускулната тъкан) и свързано повишение на креатинин фосфокиназата в кръвта. Значително по-високо разпространение се наблюдава при пациенти от японски произход в сравнение с пациенти от неапонски произход;
- накуцване или затруднено ходене;
- комбинация от повишена температура, мускулна скованост, нестабилно кръвно налягане и сърдечна честота, обърканост, понижено ниво на съзнание (може да са признаци на нарушение, наречено *невролептичен малигнен синдром*). Разпространението е значително по-голямо сред пациентите от японски произход, в сравнение с пациентите, които не са от японски произход.

Много редки: могат да засегнат до 1 на 10 000 души

- повтарящи се нежелани мисли или усещания, или импулс да правите нещо отново и отново (обсесивно-компулсивно разстройство).

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Керпра

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и блистера след “Годен до:/EXP”.

Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Това лекарство не изисква специални условия на съхранение.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Керпра

Активното вещество е леветирацетам.

Една таблетка Керпра 250 mg съдържа 250 mg леветирацетам.

Една таблетка Керпра 500 mg съдържа 500 mg леветирацетам.

Една таблетка Керпра 750 mg съдържа 750 mg леветирацетам.

Една таблетка Керпра 1 000 mg съдържа 1 000 mg леветирацетам.

Другите съставки са:

Ядро на таблетката: кроскармелоза натрий, макрогол 6 000, силициев диоксид, колоиден безводен, магнезиев стеарат

Филмово покритие: Поливинилов алкохол – частично хидролизиран, титанов диоксид (E171), макрогол 3350, талк, оцветители*.

* Оцветителите са:

250 mg таблетка: индигокармин алуминиев лак (E132)

500 mg таблетка: железен оксид, жълт (E172)

750 mg таблетка: сънсет жълто FCF, алуминиев лак (E110), железен оксид, червен (E172)

Как изглежда Керпра и какво съдържа опаковката

Керпра 250 mg филмирани таблетки са сини, продълговати таблетки с размер 13 mm, с делителна черта и вдлъбнат релефен код “ucb” и “250” върху едната страна.

Делителната черта е само за улесняване на счупването с цел по-лесно поглъщане, а не за разделяне на равни дози.

Керпра 500 mg филмирани таблетки са жълти, продълговати таблетки с размер 16 mm, с делителна черта и вдлъбнат релефен код “ucb” и “500” върху едната страна.

Делителната черта е само за улесняване на счупването с цел по-лесно поглъщане, а не за разделяне на равни дози.

Керпра 750 mg филмирани таблетки са оранжеви, продълговати таблетки с размер 18 mm, с делителна черта и вдлъбнат релефен код “ucb” и “750” върху едната страна.

Делителната черта е само за улесняване на счупването с цел по-лесно поглъщане, а не за разделяне на равни дози.

Керпра 1000 mg филмирани таблетки са бели, продълговати таблетки с размер 19 mm, с делителна черта и вдлъбнат релефен код “ucb” и “1000” върху едната страна.

Делителната черта е само за улесняване на счупването с цел по-лесно поглъщане, а не за разделяне на равни дози.

Керпра таблетки са опаковани в блистери и се предлагат в картонени кутии, съдържащи:

- 250 mg: 20, 30, 50, 60, 100 x 1, 100 филмирани таблетки и груповая опаковка, съдържаща 200 (2 опаковки по 100) филмирани таблетки
- 500 mg: 10, 20, 30, 50, 60, 100 x 1, 100, 120 филмирани таблетки и груповая опаковка, съдържаща 200 (2 опаковки по 100) филмирани таблетки
- 750 mg: 20, 30, 50, 60, 80, 100 x 1, 100 филмирани таблетки и груповая опаковка, съдържаща 200 (2 опаковки по 100) филмирани таблетки
- 1000 mg: 10, 20, 30, 50, 60, 100 x 1, 100 филмирани таблетки и груповая опаковка, съдържаща 200 (2 опаковки по 100) филмирани таблетки

Опаковката с 100 x 1 таблетки се предлага като перфорирани еднородови блистери от алуминий/PVC. Всички други опаковки се предлагат като стандартни блистери от алуминий/PVC.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба

UCB Pharma SA, Allee de la Recherche 60, B-1070 Brussels, Белгия.

Производител

UCB Pharma SA, Chemin du Foriest, B-1420 Braine-l'Alleud, Белгия

или

Aesica Pharmaceuticals S.r.l., Via Praglia 15, I-10044 Pianezza, Италия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien
UCB Pharma SA/NV
Tel/Tél: + 32 / (0)2 559 92 00

България
Ю СИ БИ България ЕООД
Тел.: + 359 (0) 2 962 30 49

Česká republika
UCB s.r.o.
Tel: + 420 221 773 411

Danmark
UCB Nordic A/S
Tlf.: + 45 / 32 46 24 00

Deutschland
UCB Pharma GmbH
Tel: + 49 (0) 2173 48 4848

Eesti
OÜ Medfiles
Tel: +372 730 5415

Ελλάδα
UCB A.E.
Τηλ: + 30 / 2109974000

España
UCB Pharma, S.A.
Tel: + 34 / 91 570 34 44

France
UCB Pharma
Tél: + 33 / (0)1 47 29 44 35

Hrvatska
Medis Adria d.o.o.
Tel: +385 (0) 1 230 34 46

Ireland
UCB (Pharma) Ireland Ltd.
Tel: + 353 / (0)1-46 37 395

Ísland
UCB Nordic A/S
Sími: + 45 / 32 46 24 00

Italia
UCB Pharma S.p.A.
Tel: + 39 / 02 300 791

Lietuva
UAB Medfiles
Tel: +370 5 246 16 40

Luxembourg/Luxemburg
UCB Pharma SA/NV
Tél/Tel: + 32 / (0)2 559 92 00
(Belgique/Belgien)

Magyarország
UCB Magyarország Kft.
Tel.: + 36-(1) 391 0060

Malta
Pharmasud Ltd.
Tel: + 356 / 21 37 64 36

Nederland
UCB Pharma B.V.
Tel: + 31 / (0)76-573 11 40

Norge
UCB Nordic A/S
Tlf: + 47 / 67 16 5880

Österreich
UCB Pharma GmbH
Tel: + 43 (0)1 291 80 00

Polska
UCB Pharma Sp. z o.o. / VEDIM Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 696 99 20

Portugal
UCB Pharma (Produtos Farmacêuticos), Lda
Tel: + 351 / 21 302 5300

România
UCB Pharma Romania S.R.L.
Tel: + 40 21 300 29 04

Slovenija
Medis, d.o.o.
Tel: + 386 1 589 69 00

Slovenská republika
UCB s.r.o., organizačná zložka
Tel: + 421 (0) 2 5920 2020

Suomi/Finland
UCB Pharma Oy Finland
Puh/Tel: +358 9 2514 4221

Κύπρος

Lifepharm (Z.A.M.) Ltd
Τηλ: + 357 22 056300

Sverige

UCB Nordic A/S
Tel: + 46 / (0) 40 29 49 00

Latvija

Medfiles SIA
Tel: +371 67 370 250

Дата на последно преразглеждане на листовката {месец ГГГГ}.

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

Листовка: информация за потребителя

Керпра 100 mg/ml перорален разтвор Леветирацетам (Levetiracetam)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди Вие или Вашето дете да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите както Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Керпра и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Керпра
3. Как да приемате Керпра
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Керпра
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Керпра и за какво се използва

Леветирацетам е антиепилептично лекарство (лекарство за лечение на пристъпите при епилепсия).

Керпра се използва:

- самостоятелно при възрастни и юноши на възраст 16 и повече години с новодиагностицирана епилепсия за лечение на определена форма на епилепсия. Епилепсията е състояние, при което пациентите имат повтарящи се припадъци (пристъпи). Леветирацетам се използва при вид епилепсия, при които първоначално се засяга само едната страна на мозъка, но може след това да обхване по-големи зони от двете страни на мозъка (парциален пристъп с или без вторична генерализация). Леветирацетам Ви е назначен от Вашия лекар, за да се намали броят на припадъците.
- като допълнение към други антиепилептични лекарства за лечение на:
 - парциални пристъпи с или без генерализация при възрастни, юноши, деца и кърмачета на възраст 1 и повече месеца;
 - миоклонични пристъпи (кратки, подобни на шок спазми на мускул или група мускули) при възрастни и юноши на възраст 12 и повече години с ювенилна миоклонична епилепсия;
 - първично генерализирани тонично-клонични пристъпи (големи припадъци, включително загуба на съзнание) при възрастни и юноши на възраст 12 и повече години с идиопатична генерализирана епилепсия (вид епилепсия, за който се приема, че има генетична причина).

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Керпра

Не приемайте Керпра

- Ако сте алергични към леветирацетам, пиролидонови производни или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да приемете Керрга.

- Ако имате бъбречни проблеми, следвайте лекарските указания. Вашия лекар може да прецени дали Вашата дозировка трябва да се коригира.
- Ако забележите някакво забавяне на растежа или неочаквано развитие на пубертет на Вашето дете, моля информирайте Вашия лекар.
- Малка част от хората, лекувани с антиепилептици като Керрга са имали мисли за самонараняване или самоубийство. Ако имате симптоми на депресия и/или мисли за самоубийство, моля обърнете се към Вашия лекар.
- Ако имате фамилна или медицинска анамнеза за неравномерен сърдечен ритъм (видим на електрокардиограма), или ако имате заболяване и/или сте на лечение, което предразполага към неравномерен сърдечен ритъм или нарушаване на съотношението на солите в организма.

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако някоя от следните нежелани реакции стане сериозна или продължи повече от няколко дни:

- Ненормални мисли, чувство на раздразнителност или реагиране по-агресивно от обикновено, или ако Вие или Вашето семейство и приятели забележите важни промени в настроението или поведението.
- Влошаване на епилепсията:
Пристъпите Ви рядко могат да се влошат или да зачестят най-вече през първия месец след започване на лечението или след увеличаване на дозата.
При много рядка форма на епилепсия с ранно начало (епилепсия, свързана с мутации на SCN8A), която причинява няколко вида пристъпи и загуба на способности, може да забележите, че пристъпите продължават или се влошават по време на лечението Ви.

Ако получите някой от тези нови симптоми докато приемате Керрга, незабавно се консултирайте с лекар.

Деца и юноши

- Керрга не е показана при деца и юноши под 16 години за самостоятелно лечение (монотерапия)

Други лекарства и Керрга

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

Не приемайте макрогол (слабително лекарство) в продължение на един час преди и един час след приема на леветирацетам, тъй като това може да води до намаляване на неговия ефект.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Леветирацетам може да се прилага по време на бременност само ако след внимателна оценка Вашият лекар счете, че е необходимо.

Не трябва да спирате лечението, без да го обсъдите с Вашия лекар.

Не може да се изключи напълно риска от вродени дефекти за Вашето неродено дете. Две проучвания не показват повишен риск от аутизъм или интелектуални затруднения при деца, родени от майки, лекувани с леветирацетам по време на бременност. Наличните данни относно въздействието на леветирацетам върху неврологичното развитие при децата обаче са ограничени.

Не се препоръчва кърмене по време на лечението.

Шофиране и работа с машини

Керрга може да повлияе върху способността за шофиране и работа с машини, тъй като може да предизвика сънливост. Това е по-вероятно в началото на лечението или след увеличаване на

дозата. Не използвайте каквато и да е техника или машини докато не се установи, че способността Ви да изпълнявате тези дейности не е засегната.

Керрга съдържа метилпарахидроксибензоат, пропилпарахидроксибензоат и малтитол
Керрга перорален разтвор съдържа метилпарахидроксибензоат (E218) и пропилпарахидроксибензоат (E216), които може да предизвикат алергична реакция (вероятно от забавен тип).

Керрга перорален разтвор съдържа малтитол. Ако лекарят Ви е казал, че имате някаква непоносимост към захари, преди да приемете това лекарство се обърнете към него.

Керрга съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да приемате Керрга

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Керрга трябва да се приема два пъти дневно, веднъж сутрин и веднъж вечер, по едно и също време всеки ден.

Приемайте пероралния разтвор точно както Ви е казал Вашият лекар.

Монотерапия (от 16-годишна възраст)

Възрастни (≥18 години) и юноши (на 16 и повече години):

Отмерете подходящата доза, със спринцовката от 10 ml, включена в опаковката за пациенти на 4 години и повече.

Препоръчителна доза: Керрга се приема два пъти дневно, като две равни дози, като всяка отделна доза се отмерва между 5 ml (500 mg) и 15 ml (1500 mg).

Когато първоначално започнете да приемате Керрга, Вашият лекар ще Ви предпише **по-ниска** доза в продължение на 2 седмици, преди да Ви даде най-ниската дневна доза.

Допълващо лечение

Дозировка при възрастни и юноши (12-17 години):

Отмерете подходящата доза, със спринцовката от 10 ml, включена в опаковката за пациенти на 4 години и повече.

Препоръчителна доза: Керрга се приема два пъти дневно, като две равни, всяка отделна и доза се отмерва между 5 ml (500 mg) и 15 ml (1500 mg).

Дозировка при деца на 6 месеца или повече:

Вашият лекар ще предпише най-подходящата лекарствена форма на Керрга съобразно възрастта, теглото и дозировката.

За деца от 6 месеца до 4 години, отмерете подходящата доза, със спринцовката от **5 ml**, включена в опаковката.

За деца над 4 години, отмерете подходящата доза, със спринцовката от **10 ml**, включена в опаковката.

Препоръчителна доза: Керрга се приема два пъти дневно, като две равни дози, като всяка отделна доза се отмерва между 0,1 ml (10 mg) и 0,3 ml (30 mg) на kg телесно тегло на детето (вижте таблицата по-долу за примери на дозиране).

Дозировка при деца на 6 месеца или повече:

Тегло	Начална доза: 0,1 ml/kg два пъти дневно	Максимална доза: 0,3 ml/kg два пъти дневно
6 kg	0,6 ml два пъти дневно	1,8 ml два пъти дневно
8 kg	0,8 ml два пъти дневно	2,4 ml два пъти дневно

Тегло	Начална доза: 0,1 ml/kg два пъти дневно	Максимална доза: 0,3 ml/kg два пъти дневно
10 kg	1 ml два пъти дневно	3 ml два пъти дневно
15 kg	1,5 ml два пъти дневно	4,5 ml два пъти дневно
20 kg	2 ml два пъти дневно	6 ml два пъти дневно
25 kg	2,5 ml два пъти дневно	7,5 ml два пъти дневно
над 50 kg	5 ml два пъти дневно	15 ml два пъти дневно

Дозировка при кърмачета (1 месец до под 6 месеца):

За кърмачета от 1 месец до под 6 месеца, отмерете подходящата доза, със спринцовката от 1 ml, включена в опаковката.

Препоръчителна доза: Керпра се приема два пъти дневно, като две равни дози, като всяка отделна доза се отмерва между 0,07 ml (7 mg) и 0,21 ml (21 mg) на kg телесно тегло на кърмачето (вижте таблицата по-долу за примери на дозиране).

Дозировка при кърмачета (1 месец до под 6 месеца):

Тегло	Начална доза: 0,07 ml/kg два пъти дневно	Максимална доза: 0,21 ml/kg два пъти дневно
4 kg	0,3 ml два пъти дневно	0,85 ml два пъти дневно
5 kg	0,35 ml два пъти дневно	1,05 ml два пъти дневно
6 kg	0,45 ml два пъти дневно	1,25 ml два пъти дневно
7 kg	0,5 ml два пъти дневно	1,5 ml два пъти дневно

Начин на приложение:

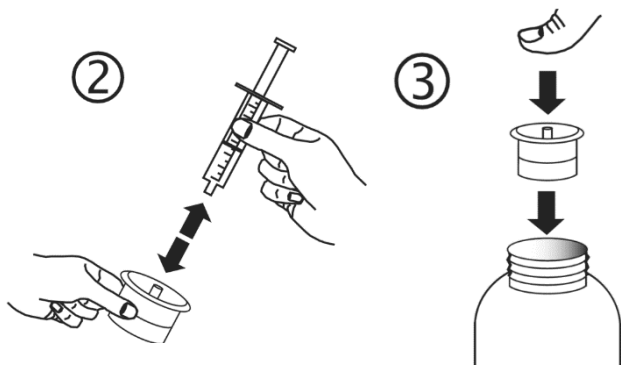
След отмерване на точната доза с подходяща спринцовка, Керпра перорален разтвор може да се разрежи в чаша вода или в бебешка бутилка. След перорално приложение може да се усети горчивият вкус на леветирацетам.

Инструкции как да се използва спринцовката:

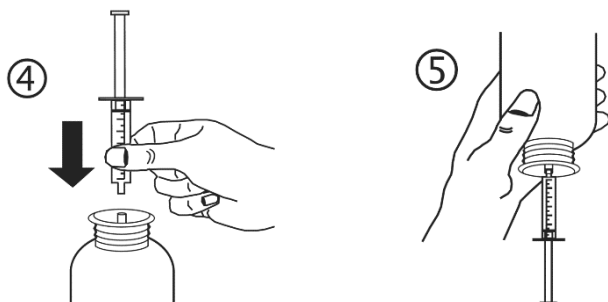
- Отворете бутилката: натиснете капачката и я завъртете обратно на часовниковата стрелка (фигура 1)



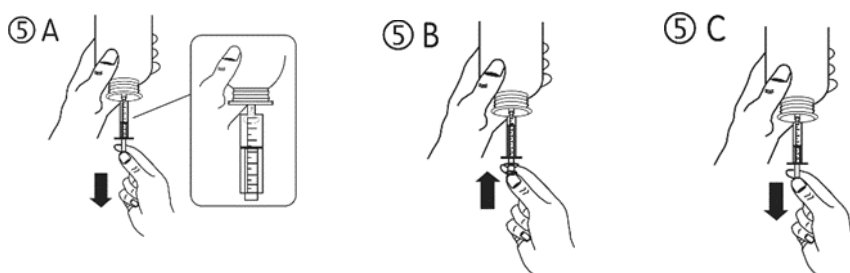
- Следвайте тези стъпки, когато за първи път приемате Керпра:
 - Свалете адаптора от спринцовката за перорални форми (фигура 2).
 - Поставете адаптора в горната част на бутилката (фигура 3). Уверете се, че е фиксиран добре на място. Не е необходимо да махате адаптора след употреба.



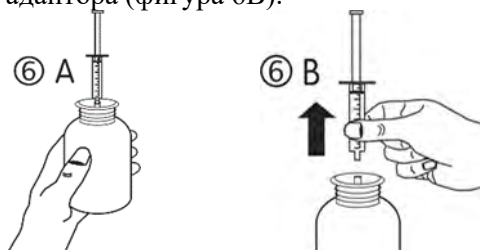
- Следвайте тези стъпки всеки път, когато приемате Керрга:
 - Поставете спринцовката за перорални форми в отвора на адаптора (фигура 4).
 - Обърнете бутилката с дъното нагоре (фигура 5).



- С едната ръка дръжте бутилката обърната надолу и използвайте другата ръка, за да напълните спринцовката за перорални форми.
- Издърпайте буталото надолу, за да напълните спринцовката за перорални форми с малко количество разтвор (фигура 5A).
- След това натиснете буталото нагоре, за да отстраните възможните въздушни мехурчета (фигура 5B).
- Издърпайте буталото надолу до делението върху спринцовката за перорални форми, съответстващо на дозата в милилитри (ml), предписана от Вашия лекар (фигура 5C). Буталото може да се върне обратно нагоре до първата доза. Поради това се уверете, че държите буталото неподвижно, докато извадите дозиращата спринцовка от бутилката.



- Обърнете бутилката в изправено положение (фигура 6A). Извадете спринцовката от адаптора (фигура 6B).

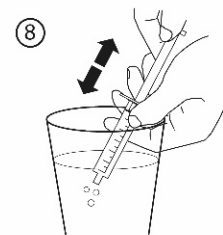


- Изпразнете съдържанието на спринцовката в чаша с вода или в бебешката бутилка, чрез натискане на буталото към дъното на спринцовката (фигура 7).



- Изпийте цялото съдържание на чашата/бебешката бутилка.

- Затворете бутилката с пластмасовата капачка (не е необходимо да махате адаптора).
- За да почистите спринцовката, изплакнете само със студена вода, като движите буталото няколко пъти нагоре и надолу в тялото на спринцовката, така че да изтеглите и изгоните водата, без да разделяте двата компонента (фигура 8).
- Съхранявайте бутилката, спринцовката за перорални форми и листовката в опаковката.



Продължителност на лечението:

- Керрга се прилага за хронично лечение. Вие трябва да приемате Керрга толкова продължително, колкото Ви е посъветвал Вашия лекар.
- Не спирайте лечението с Керрга без съвет от Вашия лекар, тъй като това може да увеличи пристъпи Ви.

Ако сте приели повече от необходимата доза Керрга

Възможните нежелани лекарствени реакции при предозиране на Керрга са сънливост, тревожност, агресия, намалено внимание, потискане на дишането и кома.

Уведомете Вашия лекар, ако сте приели повече от необходимите таблетки. Вашият лекар ще предприеме най-добрите възможни мерки при предозиране.

Ако сте пропуснали да приемете Керрга

Уведомете Вашия лекар, ако сте пропуснали една или повече дози.

Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако сте спрели приема на Керрга

При спиране на лечението, Керрга трябва да се прекъсва постепенно с цел избягване увеличаване на пристъпите. Ако Вашият лекар реши да спре лечението с Керрга, той / тя ще Ви обясни как постепенно да спрете Керрга.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Незабавно уведомете Вашия лекар или отидете до най-близкия център за спешна медицинска помощ, ако получите:

- слабост, чувство за прималяване или замаяване или имате затруднено дишане, тъй като те могат да са признаци на тежка алергична (анафилактична) реакция
- подуване на лицето, устните, езика и гърлото (едем на Квинке)
- грипозни симптоми и обрив по лицето, последвани от обширен обрив с висока температура, повишени стойности на чернодробните ензими, наблюдавани при изследвания на кръвта и повишаване на определен вид бели кръвни клетки (еозинофилия), увеличени лимфни възли и засягане на други органи в тялото (лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми [DRESS]).
- симптоми като малък обем урина, умора, гадене, повръщане, обърканост и подуване на краката, глезените или стъпалата, тъй като това може да бъде признак на внезапно намаляване на бъбречната функция
- кожен обрив, при който може да се образуват мехури и да изглежда като малки мишени (тъмно петно в центъра, заобиколено от по-светла област с тъмен пръстен около ръба) (*еритема мултиформе*)

- широко разпространен обрив с мехури и белене на кожата, особено около устата, носа, очите и половите органи (*синдром на Стивънс-Джонсън*)
- по-тежка форма на обрив, причиняващ белене на кожата на повече от 30% от повърхността на тялото (*токсична епидермална некролиза*)
- признаци на сериозни психични промени или ако някой около Вас забележи признаци на обърканост, сомнолентност (сънливост), амнезия (загуба на памет), нарушения на паметта (забравяне), необичайно поведение или други неврологични признаци, включително неволеви или неконтролирани движения. Това може да са симптоми на енцефалопатия.

Най-често съобщаваните нежелани реакции са назофарингит, сънливост, главоболие, умора и замаяност. В началото на лечението или при увеличаване на дозата, нежеланите реакции, като сънливост, умора и замаяност може да са по-чести. Тези реакции се очаква да намаляват с времето.

Много чести: могат да засегнат повече от 1 на 10 души

- назофарингит;
- сомнолентност (сънливост), главоболие.

Чести: могат да засегнат до 1 на 10 души

- анорексия (загуба на апетит);
- депресия, враждебност или агресивност, тревожност, безсъние, нервност или раздразнителност;
- конвулсия, нарушение в равновесието (загуба на равновесие), замаяност (чувство на нестабилност), летаргия (липса на енергия или ентузиазъм), тремор (неволно треперене);
- вертиго (чувство на световъртеж);
- кашлица;
- болки в корема, диария, диспепсия (смущение в храносмилането), повръщане, гадене;
- обрив;
- астения/ умора (изтощение).

Нечести: могат да засегнат до 1 на 100 души

- намален брой тромбоцити, намален брой левкоцити;
- намаляване на телото, повишаване на телото;
- опит за самоубийство и мисли за самоубийство, психични разстройства, необичайно поведение, халюцинации, гняв, обърканост, паническа атака, емоционална нестабилност/промени в настроението, безпокойство;
- амнезия (загуба на памет), нарушения на паметта (забравяне), нарушена координация/атаксия (липса на координация на движенията), парестезия (изтръпване), нарушение на вниманието (загуба на концентрация);
- диплопия (двойно виждане), замъглено зрение;
- завишение/отклонение от нормалните стойности на резултатите от изследване на черния дроб;
- косопад, екзема, пруритус;
- мускулна слабост, миалгия (болка в мускулите);
- нараняване.

Редки: могат да засегнат до 1 на 1 000 души

- инфекция;
- намален брой на всички видове кръвни клетки;
- тежки алергични реакции на (DRESS, анафилактична реакция [тежка и значима алергична реакция], едем на Квинке [подуване на лицето, устните, езика и гърлото]);
- намаление на концентрацията на натрий в кръвта;
- самоубийство, личностни нарушения (поведенчески проблеми), промяна в мисленето (забавено мислене, невъзможност за концентрация);

- делириум;
- енцефалопатия (вижте подточка „Незабавно уведомете Вашия лекар“ за подробно описание на симптомите);
- пристъпите могат да се влошат или да зачестят;
- неконтролирани мускулни спазми засягащи главата, тялото и крайниците, трудност при контролиране на движенията, хиперкинезия (повишена активност);
- промяна на сърдечния ритъм (видима в електрокардиограма);
- панкреатит;
- чернодробна недостатъчност, хепатит;
- внезапно намаляване на бъбречната функция;
- кожен обрив, който може да е под формата на мехури и да изглежда като малки мишени (тъмни петна в центъра, заобиколени от по-бледи зони, с тъмен пръстен около ръба) (*еритема мултиформе*), широко разпространен обрив с мехури и белене на кожата, особено около устата, носа, очите и половите органи (синдром на Стивънс-Джонсън) и по-тежка форма, причиняваща белене на кожата в повече от 30% от повърхността на тялото (токсична епидермална некролиза);
- рабдомиолиза (разрушаване на мускулната тъкан) и свързано повишение на креатинин фосфокиназата в кръвта. Значително по-високо разпространение се наблюдава при пациенти от японски произход в сравнение с пациенти от неапонски произход;
- накуцване или затруднено ходене;
- комбинация от повишена температура, мускулна скованост, нестабилно кръвно налягане и сърдечна честота, обърканост, понижено ниво на съзнание (може да са признаци на нарушение, наречено *невролептичен малигнен синдром*). Разпространението е значително по-голямо сред пациентите от японски произход, в сравнение с пациентите, които не са от японски произход.

Много редки: могат да засегнат до 1 на 10 000 души

- повтарящи се нежелани мисли или усещания, или импулс да правите нещо отново и отново (обсесивно-компулсивно разстройство).

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване, посочена в Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Керпра

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след изтичане срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и бутилката след “EXP/Годен до:”.

Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Не използвайте това лекарство повече от 7 месеца след първото отваряне на бутилката.

Да се съхранява в оригиналната бутилка за да се пази от светлина.

Не изхвърляте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Керрга

Активното вещество е леветирацетам. Всеки ml съдържа 100 mg леветирацетам.

Другите съставки са: натриев цитрат; лимонена киселина монохидрат; метил парахидроксибензоат (E218); пропил парахидроксибензоат (E216); амониев глициризат; глицерол (E422); течен малтитол (E965); ацесулфам калий (E950); аромат на грозде; пречистена вода

Как изглежда Керрга и какво съдържа опаковката

Керрга 100 mg/ml перорален разтвор е бистра течност.

Керрга стъклена бутилка 300 ml (за деца на възраст 4 и повече години, юноши и възрастни) се опакова в картонена кутия, съдържаща градуирана спринцовка за перорални форми от 10 ml (с деления през 0,25 ml) и адаптор за спринцовката.

Керрга стъклена бутилка 150 ml (за кърмачета и малки деца на възраст от 6 месеца до 4 години) се опакова в картонена кутия, съдържаща градуирана спринцовка за перорални форми от 5 ml (с деления през 0,1 ml от 0,3 ml до 5 ml и всеки 0,25 ml до 5 ml) и адаптор за спринцовката.

Керрга стъклена бутилка 150 ml (за кърмачета на възраст от 1 месец до под 6 месеца) се опакова в картонена кутия, съдържаща градуирана спринцовка за перорални форми от 1 ml (с деления през 0,05 ml) и адаптор за спринцовката.

Притежател на разрешението за употреба

UCB Pharma SA, Allee de la Recherche 60, B-1070 Brussels, Белгия.

Производител

NextPharma SAS, 17, Route de Meulan, F-78520 Limay, Франция.

Или

UCB Pharma SA, Chemin du Foriest, B-1420 Braine-l'Alleud, Белгия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

UCB Pharma SA/NV

Tel/Tél: + 32 / (0)2 559 92 00

Lietuva

UAB Medfiles

Tel: +370 5 246 16 40

България

Ю СИ БИ България ЕООД

Тел.: + 359 (0) 2 962 30 49

Luxembourg/Luxemburg

UCB Pharma SA/NV

Tél/Tel: + 32 / (0)2 559 92 00
(Belgique/Belgien)

Česká republika

UCB s.r.o.

Tel: + 420 221 773 411

Magyarország

UCB Magyarország Kft.

Tel.: + 36-(1) 391 0060

Danmark

UCB Nordic A/S

Tlf.: + 45 / 32 46 24 00

Malta

Pharmasud Ltd.

Tel: + 356 / 21 37 64 36

Deutschland

UCB Pharma GmbH

Tel: + 49 (0) 2173 48 4848

Nederland

UCB Pharma B.V.

Tel: + 31 / (0)76-573 11 40

Eesti

OÜ Medfiles

Tel: +372 730 5415

Norge

UCB Nordic A/S

Tlf: + 47 / 67 16 5880

Ελλάδα

UCB A.E.

Τηλ: + 30 / 2109974000

España

UCB Pharma, S.A.

Tel: + 34 / 91 570 34 44

France

UCB Pharma

Tél: + 33 / (0)1 47 29 44 35

Hrvatska

Medis Adria d.o.o.

Tel: +385 (0) 1 230 34 46

Ireland

UCB (Pharma) Ireland Ltd.

Tel: + 353 / (0)1-46 37 395

Ísland

UCB Nordic A/S

Sími: + 45 / 32 46 24 00

Italia

UCB Pharma S.p.A.

Tel: + 39 / 02 300 791

Κύπρος

Lifepharm (Z.A.M.) Ltd

Τηλ: + 357 22 056300

Latvija

Medfiles SIA

Tel: +371 67 370 250

Österreich

UCB Pharma GmbH

Tel: + 43 (0)1 291 80 00

Polska

UCB Pharma Sp. z o.o. / VEDIM Sp. z o.o.

Tel.: + 48 22 696 99 20

Portugal

UCB Pharma (Produtos Farmacêuticos), Lda

Tel: + 351 / 21 302 5300

România

UCB Pharma Romania S.R.L.

Tel: + 40 21 300 29 04

Slovenija

Medis, d.o.o.

Tel: + 386 1 589 69 00

Slovenská republika

UCB s.r.o., organizačná zložka

Tel: + 421 (0) 2 5920 2020

Suomi/Finland

UCB Pharma Oy Finland

Puh/Tel: +358 9 2514 4221

Sverige

UCB Nordic A/S

Tel: + 46 / (0) 40 29 49 00

Дата на последно преразглеждане на листовката {месец ГГГГ}.

Други източници на информация

Подrobна информация за това лекарство е предоставена на уeбсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

Листовка: информация за потребителя

Керрга 100 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор Леветирацетам (Levetiracetam)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди Вие или Вашето дете да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите както Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Керрга и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Керрга
3. Как да приемате Керрга
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Керрга
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Керрга и за какво се използва

Леветирацетам е антиепилептично лекарство (лекарство за лечение на пристъпите при епилепсия).

Керрга се използва:

- самостоятелно при възрастни и юноши на възраст 16 и повече години с новодиагностицирана епилепсия за лечение на определена форма на епилепсия. Епилепсията е състояние, при което пациентите имат повтарящи се припадъци (пристъпи). Леветирацетам се използва при вид епилепсия, при които първоначално се засяга само едната страна на мозъка, но може след това да обхване по-големи зони от двете страни на мозъка (парциален пристъп с или без вторична генерализация). Леветирацетам Ви е назначен от Вашия лекар, за да се намали броят на припадъците.
- като допълнение към други антиепилептични лекарства за лечение на:
 - парциални пристъпи с или без генерализация при възрастни, юноши и деца на възраст 4 и повече години.
 - миоклонични пристъпи (кратки, подобни на шок спазми на мускул или група мускули) при възрастни и юноши на възраст 12 и повече години с ювенилна миоклонична епилепсия.
 - първично генерализирани тонично-клонични пристъпи (големи припадъци, включително загуба на съзнание) при възрастни и юноши на възраст 12 и повече години с идиопатична генерализирана епилепсия (вид епилепсия, за който се приема, че има генетична причина).

Керрга концентрат за инфузионен разтвор е алтернатива за пациентите когато приложението на перорална форма на антиепилептичното лекарство Керрга е временно невъзможно.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Керрга

Не приемайте Керрга

- Ако сте алергични към леветирацетам, пиролидонови производни или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да приемете Керрга.

- Ако имате бъбречни проблеми, следвайте лекарските указания. Вашия лекар може да прецени дали Вашата дозировка трябва да се коригира.
- Ако забележите някакво забавяне на растежа или неочаквано развитие на пубертет на Вашето дете, моля информирайте Вашия лекар.
- Малка част от хората, лекувани с антиепилептици като Керрга са имали мисли за самонараняване или самоубийство. Ако имате симптоми на депресия и/или мисли за самоубийство, моля обърнете се към Вашия лекар.
- Ако имате фамилна или медицинска анамнеза за неравномерен сърдечен ритъм (видим на електрокардиограма), или ако имате заболяване и/или сте на лечение, което предразполага към неравномерен сърдечен ритъм или нарушаване на съотношението на солите в организма.

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако някоя от следните нежелани реакции стане сериозна или продължи повече от няколко дни:

- Ненормални мисли, чувство на раздразнителност или реагиране по-агресивно от обикновено, или ако Вие или Вашето семейство и приятели забележите важни промени в настроението или поведението.
- Влошаване на епилепсията:
Пристъпите Ви рядко могат да се влошат или да зачестят най-вече през първия месец след започване на лечението или след увеличаване на дозата.
При много рядка форма на епилепсия с ранно начало (епилепсия, свързана с мутации на SCN8A), която причинява няколко вида пристъпи и загуба на способности, може да забележите, че пристъпите продължават или се влошават по време на лечението Ви.

Ако получите някой от тези нови симптоми докато приемате Керрга, незабавно се консултирайте с лекар.

Деца и юноши

- Керрга не е показана при деца и юноши под 16 години за самостоятелно лечение (монотерапия)

Други лекарства и Керрга

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

Не приемайте макрогол (слабително лекарство) в продължение на един час преди и един час след приема на леветирацетам, тъй като това може да води до намаляване на неговия ефект.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Леветирацетам може да се прилага по време на бременност само ако след внимателна оценка Вашият лекар счете, че е необходимо.

Не трябва да спирате лечението, без да го обсъдите с Вашия лекар.

Не може да се изключи напълно риска от вродени дефекти за Вашето неродено дете. Две проучвания не показват повишен риск от аутизъм или интелектуални затруднения при деца, родени от майки, лекувани с леветирацетам по време на бременност. Наличните данни относно въздействието на леветирацетам върху неврологичното развитие при децата обаче са ограничени.

Не се препоръчва кърмене по време на лечението.

Шофиране и работа с машини

Керрга може да повлияе върху способността за шофиране и работа с машини, тъй като Керрга може да предизвика сънливост. Това е по-вероятно в началото на лечението или след увеличаване на дозата. Не използвайте каквато и да е техника или машини докато не се установи, че способността Ви да изпълнявате тези дейности не е засегната.

Керрга съдържа натрий

Максималната еднократна доза Керрга концентрат съдържа 2,5 mmol (или 57 mg) натрий (0,8 mmol (или 19 mg) натрий на флакон). Това количество е еквивалентно на 2,85% от препоръчителния максимален дневен хранителен прием на натрий за възрастен. Това трябва да се вземе предвид при пациенти на диета с контролиран прием на натрий.

3. Как да приемате Керрга

Лекар или медицинска сестра ще Ви приложи Керрга интравенозна инфузия. Керрга трябва да се прилага два пъти дневно, веднъж сутрин и веднъж вечер, по едно и също време всеки ден.

Интравенозната форма е алтернатива на пероралното приложение.

Можете да преминете от филмирани таблетки или перорален разтвор към интравенозна форма или обратно, директно, без промяна на дозата. Общата дневна доза и честотата на приложение ще се запазват същите.

Допълващо лечение и монотерапия (от 16-годишна възраст)

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

Препоръчителна доза: между 1 000 mg и 3 000 mg всеки ден.

Когато първоначално започнете да приемате Керрга, Вашият лекар ще Ви предпише **по-ниска** доза в продължение на 2 седмици, преди да Ви даде най-ниската дневна доза.

Дозировка при деца (4 - 11 години) и юноши (12-17 години) с тегло под 50 kg:

Препоръчителна доза: между 20 mg на kg телесно тегло и 60 mg на kg телесно тегло всеки ден

Начин и път на приложение:

Керрга е за интравенозна употреба.

Препоръчителната доза трябва да се разрежда в най-малко 100 ml съвместим разтворител и да се приложи интравенозно като 15-минутна инфузия.

По-детайлна информация за лекари и медицински сестри относно правилната употреба на Керрга е приложена в точка 6.

Продължителност на лечението:

- Няма опит за интравенозното приложение на леветирацетам за период по-продължителен от 4 дни.

Ако сте спрели приема на Керрга

При спиране на лечението, Керрга трябва да се прекъсва постепенно с цел избягване увеличаване на пристъпите. Ако Вашият лекар реши да спре лечението с Керрга, той / тя ще Ви обясни как постепенно да спрете Керрга.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Незабавно уведомете Вашия лекар или отидете до най-близкия център за спешна медицинска помощ, ако получите:

- слабост, чувство за прималяване или замаяване или имате затруднено дишане, тъй като те могат да са признаци на тежка алергична (анафилактична) реакция
- подуване на лицето, устните, езика и гърлото (едем на Квинке)
- грипозни симптоми и обрив по лицето, последвани от обширен обрив с висока температура, повишени стойности на чернодробните ензими, наблюдавани при изследвания на кръвта и повишаване на определен вид бели кръвни клетки (еозинофилия), увеличени лимфни възли и засягане на други органи в тялото (лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми [DRESS]).
- симптоми като малък обем урина, умора, гадене, повръщане, обърканост и подуване на краката, глезените или стъпалата, тъй като това може да бъде признак на внезапно намаляване на бъбречната функция
- кожен обрив, при който може да се образуват мехури и да изглежда като малки мишени (тъмно петно в центъра, заобиколено от по-светла област с тъмен пръстен около ръба) (*еритема мултиформе*)
- широко разпространен обрив с мехури и белене на кожата, особено около устата, носа, очите и половите органи (*синдром на Стивънс-Джонсън*)
- по-тежка форма на обрив, причиняващ белене на кожата на повече от 30% от повърхността на тялото (*токсична епидермална некролиза*)
- признаци на сериозни психични промени или ако някой около Вас забележи признаци на обърканост, сомнолентност (сънливост), амнезия (загуба на памет), нарушения на паметта (забравяне), необичайно поведение или други неврологични признаци, включително неволеви или неконтролирани движения. Това може да са симптоми на енцефалопатия.

Най-често съобщаваните нежелани реакции са назофарингит, сънливост, главоболие, умора и замаяност. В началото на лечението или при увеличаване на дозата, нежеланите реакции, като сънливост, умора и замаяност може да са по-чести. Тези реакции се очаква да намаляват с времето.

Много чести: могат да засегнат повече от 1 на 10 души

- назофарингит;
- сомнолентност (сънливост), главоболие.

Чести: могат да засегнат до 1 на 10 души

- анорексия (загуба на апетит);
- депресия, враждебност или агресивност, тревожност, безсъние, нервност или раздразнителност;
- конвулсия, нарушение в равновесието (загуба на равновесие), замаяност (чувство на нестабилност), летаргия (липса на енергия или ентусиазъм), тремор (неволно треперене);
- вертиго (чувство на световъртеж);
- кашлица;
- болки в корема, диария, диспепсия (смущение в храносмилането), повръщане, гадене;
- обрив;
- астения/ умора (изтощение).

Нечести: могат да засегнат до 1 на 100 души

- намален брой тромбоцити, намален брой левкоцити;
- намаляване на телото, повишаване на телото;

- опит за самоубийство и мисли за самоубийство, психични разстройства, необичайно поведение, халюцинации, гняв, обърканост, паническа атака, емоционална нестабилност/промени в настроението, безпокойство;
- амнезия (загуба на памет), нарушения на паметта (забравяне), нарушена координация/атаксия (липса на координация на движенията), парестезия (изтръпване), нарушение на вниманието (загуба на концентрация);
- диплопия (двойно виждане), замъглено зрение;
- завишение/отклонение от нормалните стойности на резултатите от изследване на черния дроб;
- косопад, екзема, пруритус;
- мускулна слабост, миалгия (болка в мускулите);
- нараняване.

Редки: могат да засегнат до 1 на 1 000 души

- инфекция;
- намален брой на всички видове кръвни клетки;
- тежки алергични реакции на (DRESS, анафилактична реакция [тежка и значима алергична реакция], едем на Квинке [подуване на лицето, устните, езика и гърлото]);
- намаление на концентрацията на натрий в кръвта;
- самоубийство, личностни нарушения (поведенчески проблеми), промяна в мисленето (забавено мислене, невъзможност за концентрация);
- делириум;
- енцефалопатия (вижте подточка „Незабавно уведомете Вашия лекар“ за подробно описание на симптомите);
- пристъпите могат да се влошат или да зачестят;
- неконтролирани мускулни спазми засягащи главата, тялото и крайниците, трудност при контролиране на движенията, хиперкинезия (повишена активност);
- промяна на сърдечния ритъм (видима в електрокардиограма);
- панкреатит;
- чернодробна недостатъчност, хепатит;
- внезапно намаляване на бъбречната функция;
- кожен обрив, който може да е под формата на мехури и да изглежда като малки мишени (тъмни петна в центъра, заобиколени от по-бледи зони, с тъмен пръстен около ръба) (*еритема мултиформе*), широко разпространен обрив с мехури и белене на кожата, особено около устата, носа, очите и половите органи (синдром на Стивънс-Джонсън) и по-тежка форма, причиняваща белене на кожата в повече от 30% от повърхността на тялото (токсична епидермална некролиза);
- рабдомиолиза (разрушаване на мускулната тъкан) и свързано повишение на креатинин фосфокиназата в кръвта. Значително по-високо разпространение се наблюдава при пациенти от японски произход в сравнение с пациенти от неапонски произход;
- накуцване или затруднено ходене;
- комбинация от повишена температура, мускулна скованост, нестабилно кръвно налягане и сърдечна честота, обърканост, понижено ниво на съзнание (може да са признаци на нарушение, наречено *невролептичен малигнен синдром*). Разпространението е значително по-голямо сред пациентите от японски произход, в сравнение с пациентите, които не са от японски произход.

Много редки: могат да засегнат до 1 на 10 000 души

- повтарящи се нежелани мисли или усещания, или импулс да правите нещо отново и отново (обсесивно-компулсивно разстройство).

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в**

Приложение V. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Керрга

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след изтичане срока на годност, отбелязан върху флакона и картонената опаковка след “EXP/Годен до:”.

Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Керрга

Активното вещество е леветирацетам. Всеки ml съдържа 100 mg леветирацетам.

Другите съставки са: натриев ацетат, ледена оцетна киселина, натриев хлорид и вода за инжекции.

Как изглежда Керрга и какво съдържа опаковката

Керрга концентрат за инфузионен разтвор (стерилен концентрат) е бистра, безцветна течност.

Керрга концентрат инфузионния разтвор е опакован в картонени кутии, съдържащи 10 флакона по 5 ml.

Притежател на разрешението за употреба

UCB Pharma SA, Allee de la Recherche 60, B-1070 Brussels, Белгия

Производител

UCB Pharma SA, Chemin du Foriest, B-1420 Braine-l'Alleud, Белгия

или

Aesica Pharmaceuticals S.r.l., Via Praglia, 15, I-10044 Pianezza, Италия.

За допълнителна информация относно това лекарство, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

UCB Pharma SA/NV

Tel/Tél: + 32 / (0)2 559 92 00

Lietuva

UAB Medfiles

Tel: +370 5 246 16 40

България

Ю СИ БИ България ЕООД

Тел.: + 359 (0) 2 962 30 49

Luxembourg/Luxemburg

UCB Pharma SA/NV

Tél/Tel: + 32 / (0)2 559 92 00

(Belgique/Belgien)

Česká republika

UCB s.r.o.

Tel: + 420 221 773 411

Magyarország

UCB Magyarország Kft.

Tel.: + 36-(1) 391 0060

Danmark

UCB Nordic A/S

Tlf.: + 45 / 32 46 24 00

Malta

Pharmasud Ltd.

Tel: + 356 / 21 37 64 36

Deutschland

UCB Pharma GmbH
Tel: + 49 (0) 2173 48 4848

Eesti

OÜ Medfiles
Tel: +372 730 5415

Ελλάδα

UCB A.E.
Τηλ: + 30 / 2109974000

España

UCB Pharma, S.A.
Tel: + 34 / 91 570 34 44

France

UCB Pharma
Tél: + 33 / (0)1 47 29 44 35

Hrvatska

Medis Adria d.o.o.
Tel: +385 (0) 1 230 34 46

Ireland

UCB (Pharma) Ireland Ltd.
Tel: + 353 / (0)1-46 37 395

Ísland

UCB Nordic A/S
Sími: + 45 / 32 46 24 00

Italia

UCB Pharma S.p.A.
Tel: + 39 / 02 300 791

Κύπρος

Lifepharm (Z.A.M.) Ltd
Τηλ: + 357 22 056300

Latvija

Medfiles SIA
Tel: +371 67 370 250

Nederland

UCB Pharma B.V.
Tel: + 31 / (0)76-573 11 40

Norge

UCB Nordic A/S
Tlf: + 47 / 67 16 5880

Österreich

UCB Pharma GmbH
Tel: + 43 (0)1 291 80 00

Polska

UCB Pharma Sp. z o.o. / VEDIM Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 696 99 20

Portugal

UCB Pharma (Produtos Farmacêuticos), Lda
Tel: + 351 / 21 302 5300

România

UCB Pharma Romania S.R.L.
Tel: + 40 21 300 29 04

Slovenija

Medis, d.o.o.
Tel: + 386 1 589 69 00

Slovenská republika

UCB s.r.o., organizačná zložka
Tel: + 421 (0) 2 5920 2020

Suomi/Finland

UCB Pharma Oy Finland
Puh/Tel: +358 9 2514 4221

Sverige

UCB Nordic A/S
Tel: + 46 / (0) 40 29 49 00

Дата на последно преразглеждане на листовката {месец ГГГГ}.

Други източници на информация

Подробна информация за този това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицинските специалисти:
Указания за правилната употреба на Керпра се съдържа в точка 3.

Един флакон Керрга концентрат за инфузионен разтвор съдържа 500 mg леветирацетам (5 ml концентрат 100 mg/ml). Вижте Таблица 1 за препоръчителния начин за приготвяне и приложение на Керрга концентрат за достигането на обща дневна доза от 500 mg, 1 000 mg, 2000 mg и 3 000 mg разделени на два приема.

Таблица 1. Приготвяне и приложение на Керрга концентрат

Доза	Изтеглен обем	Обем на разтворителя	Време на инфузия	Честота на приложение	Обща дневна доза
250 mg	2,5 ml (половин флакон 5 ml)	100 ml	15 минути	Два пъти дневно	500 mg/ден
500 mg	5 ml (един флакон 5 ml)	100 ml	15 минути	Два пъти дневно	1000 mg/ден
1 000 mg	10 ml (два флакона 5 ml)	100 ml	15 минути	Два пъти дневно	2000 mg/ден
1 500 mg	15 ml (три флакона 5 ml)	100 ml	15 минути	Два пъти дневно	3000 mg/ден

Лекарственият продукт е за еднократно приложение. Неизползваният разтвор трябва да се унищожи.

Срок на годност на разредения лекарствен продукт: От микробиологична гледна точка, продукта трябва да се използва непосредствено след разреждане. Ако не се приложи веднага, времето и условията на съхранение преди употреба са отговорност на този, който го използва и обикновено не по-дълго от 24 часа при 2 до 8° C, освен ако. разреждането е извършено при контролирани и валидирани асептични условия.

Керрга концентрат е доказано физически съвместим и химически стабилен при смесване със следните разтворители за поне 24 часа и съхраняван в PVC сакове при контролирана стайна температура 15-25°C.

Разтворители:

- Натриев хлорид 9 mg/ml(0,9%) инжекционен разтвор
- Рингер лактат инжекционен разтвор
- Декстроза 50 mg/ml (5%) инжекционен разтвор