

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Levetiracetam Teva 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 филмирани таблетки с делителна черта и вдлъбнато релефно означение “9” от едната страна на чертата и “3” от другата страна. От другата страна на таблетката има вдлъбнато релефно означение “7285”.

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

Levetiracetam Teva е показан за монотерапия при лечение на парциални пристъпи със или без вторична генерализация при пациенти над 16-годишна възраст с новодиагностицирана епилепсия.

Levetiracetam Teva е показан за допълващо лечение на:

- парциални пристъпи със или без вторична генерализация при възрастни, деца и кърмачета над 1-месечна възраст с епилепсия.
- миоклонични пристъпи при възрастни и юноши над 12-годишна възраст с ювенилна миоклонична епилепсия.
- първични генерализирани тонично-клонични пристъпи при възрастни и юноши над 12-годишна възраст с идиопатична генерализирана епилепсия.

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

#### Дозировка

*Монотерапия при възрастни и юноши над 16-годишна възраст*

Препоръчаната начална доза е 250 mg два пъти дневно, която след две седмици трябва да се увеличи на първоначална терапевтична доза от 500 mg два пъти дневно. Дозата може допълнително да бъде увеличавана с 250 mg два пъти дневно на всеки две седмици, в зависимост от клиничния отговор. Максималната доза е 1 500 mg два пъти дневно.

*Допълваща терапия за възрастни ( $\geq 18$  години) и юноши (12 до 17 години) с телесно тегло 50 kg или повече*

Началната терапевтична доза е 500 mg два пъти дневно. С тази доза може да се започне от първия ден на лечението. В зависимост от клиничния отговор и поносимостта на пациента, дневната доза може да бъде увеличена до 1 500 mg два пъти дневно. Промените в дозата може

да се извършват с увеличаване или понижаване от 500 mg два пъти дневно на всеки две до четири седмици.

### Специални популации

#### *Пациенти в старческа възраст (65 години и по-възрастни)*

Адаптиране на дозата се препоръчва при пациенти в старческа възраст с компрометирана бъбречна функция (вж. “Бъбречно увреждане” по-долу).

#### *Бъбречно увреждане*

Дневната доза трябва да бъде индивидуализирана съобразно бъбречната функция.

За възрастни пациенти трябва да се има предвид следващата таблица и дозата да се адаптира съобразно указанията. За да се използва таблицата за дозиране трябва да се изчисли креатининовия клирънс ( $CL_{CR}$ ) на пациента в ml/min.  $CL_{CR}$  в ml/min за възрастни и юноши с телесно тегло 50 kg или повече може да бъде определен от стойностите на серумния креатинин (mg/dl) като се използва следната формула:

$$CL_{Cr} \text{ (ml/min)} = \frac{[140 - \text{възраст(години)}] \times \text{телесна маса (kg)}}{72 \times \text{серумен креатинин (mg/dl)}} \quad (\times 0,85 \text{ за жени})$$

След това  $CL_{CR}$  се адаптира според 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 за възрастни и юноши с телесно тегло над 50 kg и увредена бъбречна функция:

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

<sup>(1)</sup> През първия ден от лечението се препоръчва натоварваща доза от 750 mg леветирацетам

<sup>(2)</sup> 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 проучвания при възрастни с бъбречно увреждане.

$CL_{CR}$  в ml/min/1,73 m<sup>2</sup> може да бъде определен от изчисляване на серумния креатинин (mg/dl), за по-малки юноши, деца и кърмачета с помощта на следната формула (формула на Schwarz):

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

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 телесно тегло под 50 kg с увредена бъбречна функция:

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

<sup>(1)</sup> Перорален разтвор трябва да се използва за дози под 250 mg и при пациенти с невъзможност да преглъщат таблетките.

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

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

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

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

### *Чернодробно увреждане*

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

### Педиатрична популация

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

Таблетките не са подходящи за употреба при кърмачета и деца под 6-годишна възраст. Перорален разтвор е предпочитаната лекарствена форма за приложение в тази популация. Освен това, наличните таблетки със съответната концентрация на активното вещество не са подходящи за начално лечение при деца с телесно тегло под 25 kg, при пациенти с невъзможност да преглъщат таблетките или за дози под 250 mg. Във всички тези случаи трябва да се използва перорален разтвор.

### *Монотерапия*

Безопасността и ефикасността на леветирацетам при деца и юноши под 16-годишна възраст като монотерапия не са били установени. Липсват данни.

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

Перорален разтвор е предпочитаната лекарствена форма за приложение при кърмачета и деца на възраст под 6 годишна възраст.

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

В зависимост от клиничния отговор и поносимостта, дозата може да бъде увеличена до 30 mg/kg телесно тегло два пъти дневно. Промените в дозировката не трябва да надвишават увеличение или понижение с повече от 10 mg/kg телесно тегло два пъти дневно на всеки две седмици. Трябва да се използва най-ниската ефективна доза.

Дозата при деца с телесно тегло над 50 kg е същата както при възрастни.

Препоръчителна доза при кърмачета над 6-месечна възраст, деца и юноши:

Телесно тегло	Начална доза: 10 mg/kg телесно два пъти дневно	Максимална доза: 30 mg/kg телесно два пъти дневно
6 kg <sup>(1)</sup>	60 mg два пъти дневно	180 mg два пъти дневно
10 kg <sup>(1)</sup>	100 mg два пъти дневно	300 mg два пъти дневно
15 kg <sup>(1)</sup>	150 mg два пъти дневно	450 mg два пъти дневно
20 kg <sup>(1)</sup>	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 <sup>(2)</sup>	500 mg два пъти дневно	1 500 mg два пъти дневно

<sup>(1)</sup> При деца с телесно тегло 25 kg или по-малко се препоръчва лечението да започне с перорален разтвор.

<sup>(2)</sup> Дозата при деца и юноши телесно тегло над 50 kg е като тази при възрастни.

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

При кърмачета се прилага перорален разтвор.

#### Начин на приложение

Филмираните таблетки трябва да се приемат през устата, да се поглъщат се с достатъчно количество течност и може да се приемат със или без храна. Дневната доза се прилага като се разделя на две равни части.

### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество или към други пирролидонови производни, или към някое от помощните вещества.

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

#### Прекратяване на лечението

Според съвременната клинична практика, ако се налага прекратяване на лечението с леветирацетам, то това трябва да става постепенно (например при възрастни и юноши с телесно тегло над 50 kg: дозата се понижава с 500 mg два пъти дневно, всеки две до четири седмици; при кърмачета над 6 месеца, деца и юноши с телесно тегло под 50 kg: понижение на дозата с не повече от 10 mg/kg телесно тегло два пъти дневно на всеки две седмици; кърмачета (под 6 месеца): понижение на дозата с не повече от 7 mg/kg телесно тегло два пъти дневно на всеки две седмици.

#### Бъбречна недостатъчност

Приложението на леветирацетам при пациенти с бъбречна недостатъчност може да изисква адаптиране на дозата. При пациенти с тежко увредена чернодробна функция се препоръчва провеждане на оценка на бъбречната функция, преди определяне на дозата (вж. точка 4.2).

#### Самоубийство

При пациенти на лечение с антиепилептични продукти (включително леветирацетам) са съобщавани за случаи на самоубийство, опити за самоубийство, суицидни идеации и поведение. Един мета-анализ на рандомизирани, плацебо-контролирани клинични проучвания на антиепилептични лекарствени продукти е показал леко повишен риск от поява на суицидни мисли и поведение. Механизмът за поява на този риск е неизвестен.

Поради това пациентите трябва да бъдат мониторираны за признаци на депресия и/или суицидни мисли и поведение и трябва да се предприеме подходящо лечение. Пациентите (и хората, които се грижат за тях) трябва да бъдат посъветвани да потърсят лекарска помощ при поява на признаци на депресия и/или суицидни мисли или поведение.

#### Педиатрична популация

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

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

Безопасността и ефикасността на леветирацетам не са били внимателно оценявани при деца с епилепсия на възраст под 1 година. Само 35 кърмачета с парциални пристъпи под 1 година са били включени в клинични проучвания, от които само 13 са били под 6 месеца.

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

#### Антиепилептични лекарствени продукти

Данните от предклиничните проучвания проведени при възрастни са показали, че леветирацетам не повлиява серумните концентрации на съществуващите антиепилептични лекарствени продукти (фенитоин, карбамазепин, валпроева киселина, фенобарбитал, ламотригин, габапентин и примидон), както и че тези антиепилептични лекарства не повлияват фармакокинетиката на леветирацетам.

Не съществуват категорични данни за клинично значими лекарствени взаимодействия както при възрастни, така и при педиатрични пациенти, които приемат до 60 mg/kg телесно тегло дневно леветирацетам. Ретроспективната оценка на фармакокинетичните взаимодействия при деца и юноши с епилепсия (4 до 17 години) е потвърдила, 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, които приемат ензим-индуциращи антиепилептични лекарствени продукти. Не се налага адаптиране на дозата.

#### Пробенецид

Установено е, че пробенецид (500 mg четири пъти дневно), блокатор на реналната тубулна секреция инхибира бъбречния клирънс на първичния метаболит, но не и на леветирацетам. Независимо от това, концентрацията на този метаболит остава ниска. Очаква се че другите лекарствени продукти екскретирани чрез активна тубулна секреция, също биха могли да понижат бъбречния клирънс на метаболита. Ефектът на леветирацетам върху пробенецид не е бил проучван и ефектите на леветирацетам върху други активно секретирани лекарствени продукти като НСПВС, сулфонамиди и метотрексан не са известни.

#### Перорални контрацептиви и други фармакокинетични взаимодействия

Леветирацетам 1 000 mg дневно не е оказал влияние върху фармакокинетиката на пероралните контрацептиви (етинилестрадиол и левоноргестрел); ендокринните показатели (лутеинизиращ

хормон и прогестерон) не са се променили. Леветирацетам 2 000 mg не е оказал влияние върху фармакокинетиката на дигоксин и варфарин; протромбиновото време не е било променено. Едновременното приложение с дигоксин, перорални контрацептиви и варфарин не е повлияло фармакокинетиката на леветирацетам.

#### Антиациди

Няма данни за влияние на антиацидите върху абсорбцията на леветирацетам.

#### Храна и алкохол

Степента на абсорбция на леветирацетам не се променя от храната, но скоростта на абсорбцията е била леко забавена.

Няма данни за взаимодействие на леветирацетам с алкохол.

### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

#### Бременност

Няма достатъчно данни за употребата на леветирацетам при бременни жени. Проучванията при животни са показали репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен.

Леветирацетам не се препоръчва за употреба по време на бременност и при жени с детероден потенциал, които не използват контрацепция, освен в случаите на абсолютна необходимост. Както при други антиепилептични лекарствени продукти, физиологичните промени по време на бременността може да повлияят концентрацията на леветирацетам. По време на бременността е било наблюдавано понижаване на плазмените концентрации на леветирацетам. Понижението е било по-изразено през третия триместър (до 60% от изходното ниво преди бременността). Затова на бременни жени трябва да се осигурят подходящи медицински грижи. Прекъсване на антиепилептичното лечение може да доведе до влошаване на заболяването, което може да причини увреждане на майката и плода.

#### 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

В проучвания върху животни не са открити данни за влияние върху фертилитета (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**

Няма проучвания за ефектите върху 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 дейности 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 способността им за това не е повлияна.

### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

#### Обобщение на профила на безопасност

Профилът на нежеланите събития представени по-долу се основава на анализа на сборни плацебо контролирани клинични проучвания за всички изследвани показания, включващи общо 3416 пациенти на лечение с леветирацетам. Тези данни са допълнени с употребата на леветирацетам в съответните отворени разширени проучвания, както и постмаркетинговия опит. Най-често съобщаваните нежелани реакции са назофарингит, сънливост, главоболие,

умора и замаяност. 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.

#### Списък на нежеланите реакции в табличен вид

Проявените нежелани реакции в клинични проучвания (при възрастни, юноши, деца и кърмачета > 1 месец) или от постмаркетингов опит са изброени по системно-органи класове и по честота. Честотата е дефинирана както следва: много често ( $\geq 1/10$ ), често ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечесто ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ) и много редки ( $< 1/10\ 000$ ).

<u>MedDRA SOC</u>	<u>Категории на честота</u>			
	<u>Много често</u>	<u>Често</u>	<u>Нечесто</u>	<u>Редки</u>
<u>Инфекции и инфестации</u>	Назофарингити			Инфекции
<u>Нарушения на кръвта и лимфната система</u>			Тромбоцитопения Левкопения <sup>(1)</sup>	Панцитопения <sup>(1,2)</sup> , Неутропения <sup>(1)</sup>
<u>Нарушения на метаболизма и храненето</u>		Анорексия	Намаляване на теллото <sup>(1)</sup> , Повишаване на теллото	
<u>Психични нарушения</u>		Депресия, Враждебност/ агресивност, Безпокойство <sup>(1)</sup> , Безсъние, Нервност/ раздразнителност	Опит за самоубийство <sup>(1)</sup> , Суицидна идеация <sup>(1)</sup> , Психотично разстройство <sup>(1)</sup> , Необичайно поведение <sup>(1)</sup> , Халюцинации <sup>(1)</sup> , Гняв <sup>(1)</sup> , Състояние на обърканост <sup>(1)</sup> , Емоционална нестабилност/промени в настроението, Тревожност	Извършено самоубийство <sup>(1)</sup> , Личностни нарушения, Абнормно мислене
<u>Нарушения на нервната система</u>	Сомнолентност Главоболие	Конвулсии, нарушение на равновесието, Замаяност, летаргия, тремор	Амнезия, Нарушение на паметта, Нарушена координация / атаксия, Парестезия <sup>(1)</sup> , Нарушение на вниманието	Хореоатетоза <sup>(1)</sup> , Дискинезия <sup>(1)</sup> , Хиперкинезия
<u>Нарушения на очите</u>			Диплопия, Замъглено виждане	
<u>Нарушения на ухото и лабиринта</u>		Вертиго		
<u>Респираторни,</u>		Кашлица		



<u>гърдни и медиастинални нарушения</u>				
<u>Стомашно-чревни нарушения</u>		Болки в корема, Диария, Диспепсия, Повръщане, Гадене		Панкреатит <sup>(1)</sup>
<u>Хепатобилиарни нарушения</u>			Абнормни резултати при функционални чернодробни тестове <sup>(1)</sup>	Чернодробна недостатъчност <sup>(1)</sup> , Хепатит <sup>(1)</sup>
<u>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</u>		Обрив	Алопеция <sup>(1)</sup> , Екзема, Пруритус,	Токсична епидермална некролиза <sup>(1)</sup> , Синдром на Stevens-Johnson <sup>(1)</sup> , еритема мултиформе <sup>(1)</sup>
<u>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</u>			Мускулна слабост, миалгия	
<u>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</u>		Астения/умора		
<u>Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции</u>			Нараняване	
<sup>(1)</sup> Нежелани реакции добавени по време на постмаркетинговия опит.				
<sup>(2)</sup> Потискане на костния мозък е установено в някои от случаите.				

#### Описание на определени нежелани реакции

Рискът от анорексия е по-висок при съпътстващо приложение на топирамат с леветирацетам. В няколко случая с алопеция е било наблюдавано възстановяване след прекратяване употребата на леветирацетам.

#### Педиатрична популация

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

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

Двойно сляпо, плацебо контролирано проучване за безопасност при деца с неинфериорен дизайн е оценило когнитивното и невропсихологично действие на леветирацетам при деца от 4 до 16-годишна възраст с парциални пристъпи. Установено е, че леветирацетам не се различава (не е по-лош) спрямо плацебо по отношение на промяната спрямо изходното ниво на *Leiter-R* внимание и памет (*Leiter-R Attention and Memory*), комбиниран скор за изследване на паметта (*Memory Screen Composite*) 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 (*CBCL – Achenbach Child Behavior Checklist* )]. 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.

## 4.9 Предозиране

### Симптоми

При предозиране с леветирацетам са били наблюдавани сомнолентност, възбуда, агресия, потиснати нива на съзнанието, респираторна депресия и кома.

### Лечение на предозиране

След остро предозиране трябва да се предприемат действия за изпразване на стомаха чрез стомашна промивка или чрез провокиране на повръщане. Няма специфичен антидот на леветирацетам. Лечението на предозиране трябва да бъде симптоматично и може да включва хемодиализа. Ефикасността на диализната екстракция е 60 % за леветирацетам и 74 % за главния метаболит.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антиепилептици, други антиепилептици, АТС код: N03AX14

Активното вещество леветирацетам е пирролидиново производно (S-енантиомер на  $\alpha$ -етил-2-оксо-1-пирролидин ацетат), химически несвързан със съществуващите активни вещества с антиепилептично действие.

### Механизъм на действие

Механизмът на действие на леветирацетам все още не е напълно изяснен, но той явно се отличава от механизмите на действие на останалите съвременни антиепилептични лекарствени продукти. *In vitro* и *in vivo* опитите са показали, че леветирацетам не променя основните характеристики на клетката, както и нормалната невротрансмисия. *In vitro* проучвания са показали, че леветирацетам въздейства върху интраневронните нива на  $\text{Ca}^{2+}$  чрез частично инхибиране на N-тип  $\text{Ca}^{2+}$  каналчета, както и чрез редуциране освобождаването на  $\text{Ca}^{2+}$  от интраневронните депа. В допълнение, той частично е намалил редукцията в потока в GABA- и глицин- зависимите каналчета, индуцирани от цинк и  $\beta$ -карболини. Нещо повече, в *in vitro* проучвания леветирацетам е демонстрирал 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 във везикулната фузия и невротрансмитерната екзоцитоза. Леветирацетам и неговите аналози показват изявен афинитет към свързване с намиращия се в синаптичните везикули протеин 2A, което от своя страна е във връзка с тяхното действие срещу пристъпите в аудиогенни модели на епилепсия при мишки. Тези резултати предполагат, че взаимодействието между леветирацетам и намиращия се в синаптичните везикули протеин 2A подпомага антиепилептичния механизъм на действие на лекарствения продукт.

### Фармакодинамични ефекти

Леветирацетам индуцира защита от гърчове в широк диапазон от животински модели с парциални или първично генерализирани припадъци, без да проявява проконвулсивен ефект. Главният метаболит не е активен.

Активността при двете състояния при хора е потвърдила широкия спектър на фармакологичния профил на леветирацетам.

### Клинична ефикасност и безопасност

*Допълващо лечение на парциални пристъпи със или без вторична генерализация при възрастни, деца и кърмачета над 1-месечна възраст с епилепсия*

При възрастни ефикасността на леветирацетам е била 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 лечение 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 бил 27,7 %, 31,6 % и 41,3 % при пациенти, които приемат 1 000, 2 000 или 3 000 mg леветирацетам и съответно 12,6 % за пациентите на плацебо.

### *Педиатрична популация*

При педиатрични пациенти (от 4 до 16 годишна възраст) ефикасността на леветирацетам е била доказана в двойно сляпо, плацебо контролирано проучване, включващо 198 пациенти и с продължителност на лечението 14 седмици. В това проучване пациентите са получавали леветирацетам като постоянна доза от 60 mg/kg телесно тегло /дневно (прием два пъти на ден). 44,6 % от пациентите в групата на леветирацетам и 19,6 % от пациентите на плацебо са имали 50 % или по-високо понижаване на честотата на парциалните пристъпи за седмица спрямо изходното ниво. При продължително дългосрочно лечение 11,4 % от пациентите не са получавали пристъпи най-малко в продължение на 6 месеца и 7,2 % най-малко в продължение на 1 година.

При педиатрични пациенти (от 1 месец до 4-годишна възраст) ефикасността на леветирацетам е била установена в двойно сляпо, плацебо контролирано проучване, включващо 116 пациенти и с продължителност на лечение 5 дни. В това проучване на пациентите е била предписвана дневна доза от 20 mg/kg телесно тегло, 25 mg/kg телесно тегло, 40 mg/kg телесно тегло или 50 mg/kg телесно тегло перорален разтвор в зависимост от тяхната възраст. В това проучване е била използвана доза от 20 mg/kg телесно тегло/дневно, титрирана до 40 mg/kg телесно тегло /дневно при кърмачета от един месец до 6 месеца и доза от 25 mg/kg телесно тегло/дневно,

титрирана до 50 mg/kg телесно тегло/дневно при кърмачета и деца на възраст от 6 месеца до 4 години. Общата дневна доза е била прилагана два пъти дневно.

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

#### *Монотерапия при лечение на парциални пристъпи със или без вторична генерализация при пациенти над 16 години с новодиагностицирана епилепсия*

Ефикасността на леветирацетам като монотерапия е била установена в двойно сляпо, паралелно групово, неинфериорно сравнение с карбамазепин с контролирано освобождаване (CR) при 576 пациенти на 16-години или по-възрастни с новодиагностицирана или наскоро диагностицирана епилепсия. Пациентите е трябвало да бъдат единствено с непредизвикани парциални пристъпи или генерализирани клонично-тонични пристъпи. Пациентите са били определени по случаен начин да приемат карбамазепин CR 400 – 1 200 mg дневно или леветирацетам 1 000 – 3 000 mg дневно, като продължителността на лечение е била до 121 седмици в зависимост от отговора.

Липса на пристъпи в продължение на 6 месеца е била достигната при 73,0 % от пациентите в групата на леветирацетам и при 72,8 % от пациентите в групата на карбамазепин, като установената абсолютна разлика между двата вида лечение е била 0,2 % (95 % CI: -7,8 8,2). Повече от половината пациенти не са получавали пристъпи за период от 12 месеца (56,6 % и 58,5 % от пациентите на леветирацетам и карбамазепин CR съответно).

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

#### *Допълващо лечение на миоклонични пристъпи при възрастни и юноши над 12-годишна възраст с ювенилна миоклонична епилепсия*

Ефикасността на леветирацетам е била 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 в групата на леветирацетам и 23,3 % от пациентите в групата на плацебо са били с поне 50 % понижение на дните през седмицата с миоклонични пристъпи. При продължително дългосрочно лечение 28,6 % от пациентите не са получавали миоклонични пристъпи най-малко в продължение на 6 месеца и 21,0 % най-малко в продължение на 1 година.

#### *Допълващо лечение на първично генерализирани тонично-клонични пристъпи при възрастни и юноши над 12-годишна възраст с идиопатична генерализирана епилепсия*

Ефикасността на леветирацетам е била доказана в едно 24 седмично двойно сляпо, плацебо контролирано проучване, включващо възрастни, юноши и ограничен брой деца с 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 големи припадъци след събуждане). В това проучване дозата на леветирацетам е била 3 000 mg дневно при възрастни или 60 mg/kg при деца, приемана като две отделни дози.

72,2 % от пациентите в групата на леветирацетам и 45,2 % от пациентите в групата на плацебо са били с 50 % или по-голямо понижение на честотата на ПГТК пристъпи за седмица. При продължително дългосрочно лечение 47,7 % от пациентите не са получавали тонично-клонични пристъпи най-малко в продължение на 6 месеца и 31,5 % не са получавали тонично-клонични пристъпи най-малко в продължение на 1 година.

## 5.2 Фармакокинетични свойства

Леветирацетам има висока степен на разтворимост и проникване. Фармакокинетичният му профил е линеен с ниска интраиндивидуална и интериндивидуална вариабилност. Няма промяна в клирънса след многократно приложение. Няма данни за съществена вариабилност по отношение на пола, расата и циркадният ритъм. Фармакокинетичният профил е сравним при здрави доброволци и пациенти с епилепсия.

Поради пълната и линейна абсорбция, плазмените нива може да бъдат предвидени в зависимост от оралната доза леветирацетам изразени в mg/kg телесна маса. Ето защо не е необходим контрол на плазмените нива на леветирацетам.

При възрастни и деца е установена значима взаимовръзка между слюнчената и плазмената концентрация (съотношението слюнка/плазма по отношение на концентрацията варира от 1 до 1,7 при пероралната таблетна форма и 4 часа след прием 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 прием 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%). Обемът на разпределение на леветирацетам е приблизително 0,5 до 0,7 l/kg, което е близо до общия воден обем на организма.

#### Биотрансформация

Леветирацетам не се метаболизира екстензивно при хора. Главният път на метаболизъм (24% от дозата) е ензимна хидролиза на ацетамидната група. В образуването на първичния метаболит usb L057 не участват чернодробните цитохром P450 изоформи. Хидролизата на ацетамидната група е била установена в голям брой тъкани, включително кръвни клетки. Метаболитът usb L057 е фармакологично неактивен.

Установени са били и два второстепенни метаболита. Единият е бил получен 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 била 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 хора - цитохром P450 (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 и 1A2), глюкоронил 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* и *in vivo* данните за взаимодействия с перорални контрацептиви, дигоксин и варфарин са показали, че *in vivo* не се очаква значимо индуциране на ензими. Затова малко вероятно е взаимодействие на леветирацетам с други вещества.

### Елиминиране

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

Главният път на екскреция е чрез урината за средно 95 % от дозата (приблизително 93 % от приетата доза се отделят в рамките на 48 часа). 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.

Бъбречният клирънс на леветирацетам и scb 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. Отделянето на леветирацетам корелира с креатининовия клирънс.

### 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 леветирацетам на базата на креатининовия клирънс, при пациенти със средно до тежко бъбречно увреждане (вж. точка 4.2).

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

### Чернодробно увреждане

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

### Педиатрична популация

#### Деца (4 до 12-годишна възраст)

След перорално приложение на еднократна доза (20 mg/kg) при деца (6-12 години) с епилепсия, полуживотът на леветирацетам е бил 6,0 часа. Привидният коригиран към телесното тегло клирънс е бил 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 е абсорбирал бързо. Пикови плазмени концентрации са били наблюдавани 0,5 до 1 час след приема. Наблюдавано е линейно и пропорционално на дозата повишаване на пиковите плазмени концентрации и площта под кривата. Елиминационният полуживот е бил около 5 часа. Привидният телесен клирънс е бил 1,1 ml/min/kg.

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

След приложение на еднократна доза (20 mg/kg) на 100 mg/ml перорален разтвор при деца (от 1 месец до 4 години) с епилепсия, леветирацетам се е абсорбирал бързо, като пикови плазмени концентрации са били достигнати 1 час след приема. Фармакокинетичните резултати са показали, че полуживотът е по-кратък (5,3 часа) в сравнение с този при възрастни (7,2 часа), а привидният телесен клирънс е по-ускорен (1,5 ml/min/kg), в сравнение с този при възрастни (0,96 ml/min/kg).

В популационния фармакокинетичен анализ проведен при пациенти от 1-месечна до 16-годишна възраст, телесното тегло е било значимо свързано с привидния телесен клирънс (клирънсът се е повишил с повишаването на телесното тегло) и телесния обем на разпределение. Възрастта също е имала влияние върху двата параметъра. Този ефект е бил изразен по-скоро при кърмачетата и намалява при увеличение на възрастта, като става незначителен около 4-годишна възраст.

В двата популационни фармакокинетични анализа е било наблюдавано около 20 % увеличение на привидният телесен клирънс на леветирацетам когато е бил прилаган съвместно с ензим-индуциращите АЕЛ.

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

Предклиничните данни, съгласно общоприетите изследвания на безопасността, фармакологията, генотоксичността и карциногенността не са показали извънреден риск при човека.

Нежелани реакции, които не са били наблюдавани по време на клиничните проучвания, но са установени при плъхове и в по-малка степен при мишки, при нива на прилагане подобни на тези при човека и с възможна връзка с клиничната употреба са били чернодробните промени, показващи адаптивния отговор като увеличаване на теглото и центрилобуларна хипертрофия, мастна инфилтрация и повишени стойности на чернодробните ензими в плазмата.

Не са били наблюдавани нежелани ефекти върху мъжката и женската фертилност или репродуктивната способност при плъхове в дози до 1800 mg/kg/ден (x 6 MRHD на mg/m<sup>2</sup> или базата на експозицията) при родителите и F1 поколение.

Проведени са две ембрио-фетални развойни (ЕФР) проучвания при плъхове с дози от 400, 1200 и 3600 mg/kg/ден. При доза от 3600 mg/kg/ден в само едно от 2 ЕФР проучвания е имало слабо понижение на теглото на зародиша, свързано с гранично повишение на малформациите. Липсва ефект върху смъртността на ембрионите и липсва увеличение на честотата на малформациите. ННННР (Ниво на ненаблюдавани нежелани реакции) е 3600 mg/kg/ден при бременни женски плъхове (x 12 максималната препоръчана дневна доза при хора МПДХ, на mg/m<sup>2</sup> база) и 1200 mg/kg/ден при зародишите.

Проведени четири ембрио-фетални развойни проучвания при зайци, покриващи дози от 200, 400, 800, 1200 и 1800 mg/kg/ден. Доза от 1800 mg/kg/ден е предизвикала забележима токсичност при майката и понижение на теглото на плода, свързано с повишен риск от плод със сърдечно-съдови/скелетни аномалии. ННННР е < 200 mg/kg/ден при майката и 200 mg/kg/ден при плода (равно на МПДХ на mg/m<sup>2</sup> база).

Пери- и постнатално развойно проучване е проведено при плъхове с дози леветирацетам от 70, 350 и 1800 mg/kg/ден. ННННР е бил  $\geq$  1800 mg/kg/ден за F0 женски и за преживяемостта, растежа и развитието на F1 поколение до отбиването им (x 6 МПДХ на mg/m<sup>2</sup> база).

Неонаталните и ювенилни проучвания при животни (плъхове и кучета) не са показали нежелани ефекти по отношение на стандартното развитие или съзряване при дози до 1800 mg/kg/дневно (x 6 – x 17 МПДХ на mg/m<sup>2</sup> база).

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

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

#### Ядро на таблетката

Царевично нишесте

Повидон

Кроскармелоза натрий

Магнезиев стеарат

#### Филмово покритие

Хипромелоза 6 ср

Титанов диоксид (E171)

Макрогол 3350

Брилянтно синьо FCF (E133)

Индиготин (E132)

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

### **6.3 Срок на годност**

3 години

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

### **6.5 Данни за опаковката**

Прозрачни PVC/PVdC – алуминиеви блистери. Опаковки от: 20, 30, 50, 60, 100, 120 и 200 филмирани таблетки и 50 x 1 филмирани таблетки в PVC/PVdC – алуминий перфориране едnodозови блистери.

Не всички видове опаковки може да бъдат пуснати в продажба.

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

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

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Teva Pharma B.V.

Computerweg 10



3542 DR Utrecht  
Нидерландия

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

EU/1/11/701/001  
EU/1/11/701/002  
EU/1/11/701/003  
EU/1/11/701/004  
EU/1/11/701/005  
EU/1/11/701/006  
EU/1/11/701/007  
EU/1/11/701/029

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

Дата на първо разрешаване за употреба: 26 Август 2011

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

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

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Levetiracetam Teva 500 mg филмирани таблетки

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 500 mg леветирацетам (*levetiracetam*).

Помощни вещества: Всяка филмирана таблетка съдържа 0,06 mg оцветител тартазин (E102).

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Жълти, продълговати филмирани таблетки с делителна черта и вдлъбнато релефно означение “9” от едната страна на чертата и “3” от другата страна. От другата страна на таблетката има вдлъбнато релефно означение “7286”.

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

Levetiracetam Teva е показан за монотерапия при лечение на парциални пристъпи със или без вторична генерализация при пациенти над 16-годишна възраст с новодиагностицирана епилепсия.

Levetiracetam Teva е показан за допълващо лечение на:

- парциални пристъпи със или без вторична генерализация при възрастни, деца и кърмачета над 1-месечна възраст с епилепсия.
- миоклонични пристъпи при възрастни и юноши над 12-годишна възраст с ювенилна миоклонична епилепсия.
- първични генерализирани тонично-клонични пристъпи при възрастни и юноши над 12-годишна възраст с идиопатична генерализирана епилепсия.

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

#### Дозировка

*Монотерапия при възрастни и юноши над 16-годишна възраст*

Препоръчваната начална доза е 250 mg два пъти дневно, която след две седмици трябва да се увеличи на първоначална терапевтична доза от 500 mg два пъти дневно. Дозата може допълнително да бъде увеличавана с 250 mg два пъти дневно на всеки две седмици, в зависимост от клиничния отговор. Максималната доза е 1 500 mg два пъти дневно.

*Допълваща терапия за възрастни ( $\geq 18$  години) и юноши (12 до 17 години) с телесно тегло 50 kg или повече*

Началната терапевтична доза е 500 mg два пъти дневно. С тази доза може да се започне от първия ден на лечението. В зависимост от клиничния отговор и поносимостта на пациента, дневната доза може да бъде увеличена до 1 500 mg два пъти дневно. Промените в дозата може да се извършват с увеличаване или понижаване от 500 mg два пъти дневно на всеки две до четири седмици.

### Специални популации

#### *Пациенти в старческа възраст (65 години и по-възрастни)*

Адаптиране на дозата се препоръчва при пациенти в старческа възраст с компрометирана бъбречна функция (вж. “Бъбречно увреждане” по-долу).

#### *Бъбречно увреждане*

Дневната доза трябва да бъде индивидуализирана съобразно бъбречната функция.

За възрастни пациенти трябва да се има предвид следващата таблица и дозата да се адаптира съобразно указанията. За да се използва таблицата за дозиране трябва да се изчисли креатининовия клирънс ( $CL_{CR}$ ) на пациента в ml/min.  $CL_{CR}$  в ml/min за възрастни и юноши с телесно тегло 50 kg или повече може да бъде определен от стойностите на серумния креатинин (mg/dl) като се използва следната формула:

$$CL_{Cr} \text{ (ml/min)} = \frac{[140 - \text{възраст(години)}] \times \text{телесна маса (kg)}}{72 \times \text{серумен креатинин (mg/dl)}} \quad (\times 0,85 \text{ за жени})$$

След това  $CL_{CR}$  се адаптира според 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 за възрастни и юноши с телесно тегло над 50 kg и увредена бъбречна функция:

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

<sup>(1)</sup> През първия ден от лечението се препоръчва натоварваща доза от 750 mg леветирацетам

<sup>(2)</sup> 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 проучвания при възрастни с бъбречно увреждане.

$CL_{CR}$  в ml/min/1,73 m<sup>2</sup> може да бъде определен от изчисляване на серумния креатинин (mg/dl), за по-малки юноши, деца и кърмачета с помощта на следната формула (формула на Schwarz):

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

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 телесно тегло под 50 kg с увредена бъбречна функция:

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

<sup>(1)</sup> Перорален разтвор трябва да се използва за дози под 250 mg и при пациенти с невъзможност да преглъщат таблетките.

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

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

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

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

### *Чернодробно увреждане*

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

### Педиатрична популация

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

Таблетките не са подходящи за употреба при кърмачета и деца под 6-годишна възраст. Перорален разтвор е предпочитаната лекарствена форма за приложение в тази популация. Освен това, наличните таблетки със съответната концентрация на активното вещество не са подходящи за начално лечение при деца с телесно тегло под 25 kg, при пациенти с невъзможност да преглъщат таблетките или за дози под 250 mg. Във всички тези случаи трябва да се използва перорален разтвор.

### *Монотерапия*

Безопасността и ефикасността на леветирацетам при деца и юноши под 16-годишна възраст като монотерапия не са били установени.

Липсват данни.

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

Перорален разтвор е предпочитаната лекарствена форма за приложение при кърмачета и деца на възраст под 6 годишна възраст.

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

В зависимост от клиничния отговор и поносимостта, дозата може да бъде увеличена до 30 mg/kg телесно тегло два пъти дневно. Промените в дозировката не трябва да надвишават увеличение или понижение с повече от 10 mg/kg телесно тегло два пъти дневно на всеки две седмици. Трябва да се използва най-ниската ефективна доза.

Дозата при деца с телесно тегло над 50 kg е същата както при възрастни.

Препоръчителна доза при кърмачета над 6-месечна възраст, деца и юноши:

Телесно тегло	Начална доза: 10 mg/kg телесно два пъти дневно	Максимална доза: 30 mg/kg телесно два пъти дневно
6 kg <sup>(1)</sup>	60 mg два пъти дневно	180 mg два пъти дневно
10 kg <sup>(1)</sup>	100 mg два пъти дневно	300 mg два пъти дневно
15 kg <sup>(1)</sup>	150 mg два пъти дневно	450 mg два пъти дневно
20 kg <sup>(1)</sup>	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 <sup>(2)</sup>	500 mg два пъти дневно	1 500 mg два пъти дневно

<sup>(1)</sup> При деца с телесно тегло 25 kg или по-малко се препоръчва лечението да започне с перорален разтвор.

<sup>(2)</sup> Дозата при деца и юноши телесно тегло над 50 kg е като тази при възрастни.

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

При кърмачета се прилага перорален разтвор.

#### Начин на приложение

Филмираните таблетки трябва да се приемат през устата, да се поглъщат се с достатъчно количество течност и може да се приемат със или без храна. Дневната доза се прилага като се разделя на две равни части.

### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество или към други пиролидинови производни, или към някое от помощните вещества.

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

#### Прекратяване на лечението

Според съвременната клинична практика, ако се налага прекратяване на лечението с леветирацетам, то това трябва да става постепенно (например при възрастни и юноши с телесно тегло над 50 kg: дозата се понижава с 500 mg два пъти дневно, всеки две до четири седмици; при кърмачета над 6 месеца, деца и юноши с телесно тегло под 50 kg: понижение на дозата с не повече от 10 mg/kg телесно тегло два пъти дневно на всеки две седмици; кърмачета (под 6 месеца): понижение на дозата с не повече от 7 mg/kg телесно тегло два пъти дневно на всеки две седмици).

### Бъбречна недостатъчност

Приложението на леветирацетам при пациенти с бъбречна недостатъчност може да изисква адаптиране на дозата. При пациенти с тежко увредена чернодробна функция се препоръчва провеждане на оценка на бъбречната функция, преди определяне на дозата (вж. точка 4.2).

### Самоубийство

При пациенти на лечение с антиепилептични продукти (включително леветирацетам) са съобщавани за случаи на самоубийство, опити за самоубийство, суицидни идеации и поведение. Един мета-анализ на рандомизирани, плацебо контролирани клинични проучвания на антиепилептични лекарствени продукти е показал леко повишен риск от поява на суицидни мисли и поведение. Механизмът за поява на този риск е неизвестен.

Поради това пациентите трябва да бъдат мониторирани за признаци на депресия и/или суицидни мисли и поведение и трябва да се предприеме подходящо лечение. Пациентите (и хората, които се грижат за тях) трябва да бъдат посъветвани да потърсят лекарска помощ при поява на признаци на депресия и/или суицидни мисли или поведение.

### Педиатрична популация

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

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

Безопасността и ефикасността на леветирацетам не са били внимателно оценявани при деца с епилепсия на възраст под 1 година. Само 35 кърмачета с парциални пристъпи под 1 година са били включени в клинични проучвания, от които само 13 са били под 6 месеца.

Този лекарствен продукт съдържа оцветител тартразин (E102), който може да е причина за алергични реакции.

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

### Антиепилептични лекарствени продукти

Данните от предклиничните проучвания проведени при възрастни са показали, че леветирацетам не повлиява серумните концентрации на съществуващите антиепилептични лекарствени продукти (фенитоин, карбамазепин, валпроева киселина, фенобарбитал, ламотригин, габапентин и примидон), както и че тези антиепилептични лекарства не повлияват фармакокинетиката на леветирацетам.

Не съществуват категорични данни за клинично значими лекарствени взаимодействия както при възрастни, така и при педиатрични пациенти, които приемат до 60 mg/kg телесно тегло дневно леветирацетам. Ретроспективната оценка на фармакокинетичните взаимодействия при деца и юноши с епилепсия (4 до 17 години) е потвърдила, 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, които приемат ензим-индуциращи антиепилептични лекарствени продукти. Не се налага адаптиране на дозата.

### Пробенецид

Установено е, че пробенецид (500 mg четири пъти дневно), блокер на реналната тубулна секреция инхибира бъбречния клирънс на първичния метаболит, но не и на леветирацетам. Независимо от това, концентрацията на този метаболит остава ниска. Очаква се че другите лекарствени продукти екскретирани чрез активна тубулна секреция, също биха могли да понижат бъбречния клирънс на метаболита. Ефектът на леветирацетам върху пробенецид не е

бил проучван и ефектите на леветирацетам върху други активно секретирани лекарствени продукти като НСПВС, сулфонамиди и метотрексан не са известни.

#### Перорални контрацептиви и други фармакокинетични взаимодействия

Леветирацетам 1 000 mg дневно не е оказал влияние върху фармакокинетиката на пероралните контрацептиви (етинилестрадиол и левоноргестрел); ендокринните показатели (лутеинизиращ хормон и прогестерон) не са се променили. Леветирацетам 2 000 mg не е оказал влияние върху фармакокинетиката на дигоксин и варфарин; протромбиновото време не е било променено. Едновременното приложение с дигоксин, перорални контрацептиви и варфарин не е повлияло фармакокинетиката на леветирацетам.

#### Антиациди

Няма данни за влияние на антиацидите върху абсорбцията на леветирацетам.

#### Храна и алкохол

Степента на абсорбция на леветирацетам не се променя от храната, но скоростта на абсорбцията е била леко забавена.

Няма данни за взаимодействие на леветирацетам с алкохол.

### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

#### Бременност

Няма достатъчно данни за употребата на леветирацетам при бременни жени. Проучванията при животни са показали репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен.

Леветирацетам не се препоръчва за употреба по време на бременност и при жени с детероден потенциал, които не използват контрацепция, освен в случаите на абсолютна необходимост. Както при други антиепилептични лекарствени продукти, физиологичните промени по време на бременността може да повлияят концентрацията на леветирацетам. По време на бременността е било наблюдавано понижаване на плазмените концентрации на леветирацетам. Понижението е било по-изразено през третия триместър (до 60% от изходното ниво преди бременността). Затова на бременни жени трябва да се осигурят подходящи медицински грижи. Прекъсване на антиепилептичното лечение може да доведе до влошаване на заболяването, което може да причини увреждане на майката и плода.

#### 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

В проучвания върху животни не са открити данни за влияние върху фертилитета (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**

Няма проучвания за ефектите върху 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 дейности 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 способността им за това не е повлияна.

### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

#### Обобщение на профила на безопасност

Профилът на нежеланите събития представени по-долу се основава на анализа на сборни плацебо контролирани клинични проучвания за всички изследвани показатели, включващи общо 3416 пациенти на лечение с леветирацетам. Тези данни са допълнени с употребата на леветирацетам в съответните отворени разширени проучвания, както и постмаркетинговия опит. Най-често съобщаваните нежелани реакции са назофарингит, сънливост, главоболие, умора и замаяност. 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.

Списък на нежеланите реакции в табличен вид

Проявените нежелани реакции в клинични проучвания (при възрастни, юноши, деца и кърмачета > 1 месец) или от постмаркетингов опит са изброени по системно-органични класове и по честота. Честотата 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>MedDRA SOC</u>	<u>Категории на честота</u>			
	<u>Много чести</u>	<u>Чести</u>	<u>Нечести</u>	<u>Редки</u>
<u>Инфекции и инфестации</u>	Назофарингити			Инфекции
<u>Нарушения на кръвта и лимфната система</u>			Тромбоцитопения Левкопения <sup>(1)</sup>	Панцитопения <sup>(1,2)</sup> , Неутропения <sup>(1)</sup>
<u>Нарушения на метаболизма и храненето</u>		Анорексия	Намаляване на теллото <sup>(1)</sup> , Повишаване на теллото	
<u>Психични нарушения</u>		Депресия, Враждебност/ агресивност, Безпокойство <sup>(1)</sup> , Безсъние, Нервност/ раздразнителност	Опит за самоубийство <sup>(1)</sup> , Суицидна идеация <sup>(1)</sup> , Психотично разстройство <sup>(1)</sup> , Необичайно поведение <sup>(1)</sup> , Халюцинации <sup>(1)</sup> , Гняв <sup>(1)</sup> , Състояние на обърканост <sup>(1)</sup> , Емоционална нестабилност/промени в настроението, Тревожност	Извършено самоубийство <sup>(1)</sup> , Личностни нарушения, Абнормно мислене
<u>Нарушения на нервната система</u>	Сомнолентност Главоболие	Конвулсии, нарушение на равновесието, Замаяност, летаргия, тремор	Амнезия, Нарушение на паметта, Нарушена координация / атаксия, Парестезия <sup>(1)</sup> , Нарушение на	Хореоатетоза <sup>(1)</sup> , Дискинезия <sup>(1)</sup> , Хиперкинезия



			вниманието	
<u>Нарушения на очите</u>			Диплопия, Замъглено виждане	
<u>Нарушения на ухото и лабиринта</u>		Вертиго		
<u>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</u>		Кашлица		
<u>Стомашно-чревни нарушения</u>		Болки в корема, Диария, Диспепсия, Повръщане, Гадене		Панкреатит <sup>(1)</sup>
<u>Хепатобилиарни нарушения</u>			Абнормни резултати при функционални чернодробни тестове <sup>(1)</sup>	Чернодробна недостатъчност <sup>(1)</sup> , Хепатит <sup>(1)</sup>
<u>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</u>		Обрив	Алоpecia <sup>(1)</sup> , Екзема, Пруритус,	Токсична епидермална некролиза <sup>(1)</sup> , Синдром на Stevens-Johnson <sup>(1)</sup> , еритема мултиформе <sup>(1)</sup>
<u>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</u>			Мускулна слабост, миалгия	
<u>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</u>		Астения/умора		
<u>Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции</u>			Нараняване	
<sup>(1)</sup> Нежелани реакции добавени по време на постмаркетинговия опит.				
<sup>(2)</sup> Потискане на костния мозък е установено в някои от случаите.				

#### Описание на определени нежелани реакции

Рискът от анорексия е по-висок при съпътстващо приложение на топирамат с леветирацетам. В няколко случая с алоpecia е било наблюдавано възстановяване след прекратяване употребата на леветирацетам.

#### Педиатрична популация

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

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

Двойно сляпо, плацебо контролирано проучване за безопасност при деца с неинфериорен дизайн е оценило когнитивното и невропсихологично действие на леветирацетам при деца от 4 до 16-годишна възраст с парциални пристъпи. Установено е, че леветирацетам не се различава (не е по-лош) спрямо плацебо по отношение на промяната спрямо изходното ниво на Leiter-R внимание и памет (Leiter-R Attention and Memory), комбиниран скор за изследване на паметта (Memory Screen Composite) 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 (CBCL – *Achenbach* Child Behavior Checklist)]. 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.

## 4.9 Предозиране

### Симптоми

При предозиране с леветирацетам са били наблюдавани сомнолентност, възбуда, агресия, потиснати нива на съзнанието, респираторна депресия и кома.

### Лечение на предозиране

След остро предозиране трябва да се предприемат действия за изпразване на стомаха чрез стомашна промивка или чрез провокиране на повръщане. Няма специфичен антидот на леветирацетам. Лечението на предозиране трябва да бъде симптоматично и може да включва хемодиализа. Ефикасността на диализната екстракция е 60 % за леветирацетам и 74 % за главния метаболит.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антиепилептици, други антиепилептици, АТС код: N03AX14

Активното вещество леветирацетам е пирролидиново производно (S-енантиомер на  $\alpha$ -етил-2-оксо-1-пирролидин ацетат), химически несвързан със съществуващите активни вещества с антиепилептично действие.

### Механизъм на действие

Механизмът на действие на леветирацетам все още не е напълно изяснен, но той явно се отличава от механизмите на действие на останалите съвременни антиепилептични лекарствени продукти. *In vitro* и *in vivo* опитите са показали, че леветирацетам не променя основните характеристики на клетката, както и нормалната невротрансмисия. *In vitro* проучвания са показали, 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 е намалил редукцията в потока в GABA- и глицин- зависимите каналчета, индуцирани от цинк и  $\beta$ -карболини. Нещо повече, в *in vitro* проучвания леветирацетам е демонстрирал 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 във везикулната фузия и невротрансмитерната екзоцитоза. Леветирацетам и неговите аналози показват изявен афинитет към свързване с намиращия се в синаптичните везикули протеин 2A, което от своя страна е във връзка с тяхното действие срещу пристъпите в аудиогенни модели на епилепсия при мишки. Тези резултати предполагат, че взаимодействието между леветирацетам и намиращия се в синаптичните везикули протеин 2A подпомага антиепилептичния механизъм на действие на лекарствения продукт.

### Фармакодинамични ефекти

Леветирацетам индуцира защита от гърчове в широк диапазон от животински модели с парциални или първично генерализирани припадъци, без да проявява проконвулсивен ефект. Главният метаболит не е активен.

Активността при двете състояния при хора е потвърдила широкия спектър на фармакологичния профил на леветирацетам.

### Клинична ефикасност и безопасност

*Допълващо лечение на парциални пристъпи със или без вторична генерализация при възрастни, деца и кърмачета над 1-месечна възраст с епилепсия*

При възрастни ефикасността на леветирацетам е била 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 лечение 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 бил 27,7 %, 31,6 % и 41,3 % при пациенти, които приемат 1 000, 2 000 или 3 000 mg леветирацетам и съответно 12,6 % за пациентите на плацебо.

### Педиатрична популация

При педиатрични пациенти (от 4 до 16 годишна възраст) ефикасността на леветирацетам е била доказана в двойно слепо, плацебо контролирано проучване, включващо 198 пациенти и с продължителност на лечението 14 седмици. В това проучване пациентите са получавали леветирацетам като постоянна доза от 60 mg/kg телесно тегло /дневно (прием два пъти на ден). 44,6 % от пациентите, които приемат леветирацетам и 19,6 % от пациентите на плацебо са имали 50 % или по-високо понижаване на честотата на парциалните пристъпи за седмица спрямо изходното ниво. При продължително дългосрочно лечение 11,4 % от пациентите не са получавали пристъпи най-малко в продължение на 6 месеца и 7,2 % най-малко в продължение на 1 година.

При педиатрични пациенти (от 1 месец до 4-годишна възраст) ефикасността на леветирацетам е била установена в двойно сляпо, плацебо контролирано проучване, включващо 116 пациенти и с продължителност на лечение 5 дни. В това проучване на пациентите е била предписвана дневна доза от 20 mg/kg телесно тегло, 25 mg/kg телесно тегло, 40 mg/kg телесно тегло или 50 mg/kg телесно тегло перорален разтвор в зависимост от тяхната възраст. В това проучване е била използвана доза от 20 mg/kg телесно тегло/дневно, титрирана до 40 mg/kg телесно тегло /дневно при кърмачета от един месец до 6 месеца и доза от 25 mg/kg телесно тегло/дневно, титрирана до 50 mg/kg телесно тегло/дневно при кърмачета и деца на възраст от 6 месеца до 4 години. Общата дневна доза е била прилагана два пъти дневно.

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

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

Ефикасността на леветирацетам като монотерапия е била установена в двойно сляпо, паралелно групово, неинфериорно сравнение с карбамазепин с контролирано освобождаване (CR) при 576 пациенти на 16-години или по-възрастни с новодиагностицирана или наскоро диагностицирана епилепсия. Пациентите е трябвало да бъдат единствено с непредизвикани парциални пристъпи или генерализирани клонично-тонични пристъпи. Пациентите са били определени по случаен начин да приемат карбамазепин CR 400 – 1 200 mg дневно или леветирацетам 1 000 – 3 000 mg дневно, като продължителността на лечение е била до 121 седмици в зависимост от отговора.

Липса на пристъпи в продължение на 6 месеца е била достигната при 73,0 % от пациентите в групата на леветирацетам и при 72,8 % от пациентите в групата на карбамазепин, като установената абсолютна разлика между двата вида лечение е била 0,2 % (95 % CI: -7,8 8,2). Повече от половината пациенти не са получавали пристъпи за период от 12 месеца (56,6 % и 58,5 % от пациентите в групата на леветирацетам и карбамазепин CR съответно).

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

*Допълващо лечение на миоклонични пристъпи при възрастни и юноши над 12-годишна възраст с ювенилна миоклонична епилепсия*

Ефикасността на леветирацетам е била 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 в групата на леветирацетам и 23,3 % от пациентите в групата на плацебо са били с поне 50 % понижение на дните през седмицата с миоклонични пристъпи. При продължително дългосрочно лечение 28,6 % от пациентите не са получавали миоклонични пристъпи най-малко в продължение на 6 месеца и 21,0 % най-малко в продължение на 1 година.

*Допълващо лечение на първично генерализирани тонично-клонични пристъпи при възрастни и юноши над 12-годишна възраст с идиопатична генерализирана епилепсия*

Ефикасността на леветирацетам е била доказана в едно 24 седмично двойно сляпо, плацебо контролирано проучване, включващо възрастни, юноши и ограничен брой деца с 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 големи припадъци след събуждане). В това проучване дозата на леветирацетам е била 3 000 mg дневно при възрастни или 60 mg/kg при деца, приемана като две отделни дози.

72,2 % от пациентите в групата на леветирацетам и 45,2 % от пациентите в групата на плацебо са били с 50 % или по-голямо понижение на честотата на ПГТК пристъпи за седмица. При продължително дългосрочно лечение 47,7 % от пациентите не са получавали тонично-клонични пристъпи най-малко в продължение на 6 месеца и 31,5 % не са получавали тонично-клонични пристъпи най-малко в продължение на 1 година.

## 5.2 Фармакокинетични свойства

Леветирацетам има висока степен на разтворимост и проникване. Фармакокинетичният му профил е линеен с ниска интраиндивидуална и интериндивидуална вариабилност. Няма промяна в клирънса след многократно приложение. Няма данни за съществена вариабилност по отношение на пола, расата и циркадният ритъм. Фармакокинетичният профил е сравним при здрави доброволци и пациенти с епилепсия.

Поради пълната и линейна абсорбция, плазмените нива може да бъдат предвидени в зависимост от оралната доза леветирацетам изразени в mg/kg телесна маса. Ето защо не е необходим контрол на плазмените нива на леветирацетам.

При възрастни и деца е установена значима взаимовръзка между слюнчената и плазмената концентрация (съотношението слюнка/плазма по отношение на концентрацията варира от 1 до 1,7 при пероралната таблетна форма и 4 часа след прием 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 прием 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%). Обемът на разпределение на леветирацетам е приблизително 0,5 до 0,7 l/kg, което е близо до общия воден обем на организма.

#### Биотрансформация

Леветирацетам не се метаболизира екстензивно при хора. Главният път на метаболизъм (24% от дозата) е ензимна хидролиза на ацетамидната група. В образуването на първичния метаболит usb L057 не участват чернодробните цитохром P450 изоформи. Хидролизата на ацетамидната група е била установена в голям брой тъкани, включително кръвни клетки. Метаболитът usb L057 е фармакологично неактивен.

Установени са били и два второстепенни метаболита. Единият е бил получен 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 била 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 хора - цитохром P450 (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 и 1A2), глюкоронил 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* и *in vivo* данните за взаимодействия с перорални контрацептиви, дигоксин и варфарин са показали, че *in vivo* не се очаква значимо индуциране на ензими. Затова малко вероятно е взаимодействие на леветирацетам с други вещества.

### Елиминиране

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

Главният път на екскреция е чрез урината за средно 95 % от дозата (приблизително 93 % от приетата доза се отделят в рамките на 48 часа). 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.

Бъбречният 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. Отделянето на леветирацетам корелира с креатининовия клирънс.

### 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 леветирацетам на базата на креатининовия клирънс, при пациенти със средно до тежко бъбречно увреждане (вж. точка 4.2).

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

### Чернодробно увреждане

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

## Педиатрична популация

### Деца (4 до 12-годишна възраст)

След перорално приложение на еднократна доза (20 mg/kg) при деца (6-12 години) с епилепсия, полуживотът на леветирацетам е бил 6,0 часа. Привидният коригиран към телесното тегло клирънс е бил 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 е абсорбирал бързо. Пикови плазмени концентрации са били наблюдавани 0,5 до 1 час след приема. Наблюдавано е линейно и пропорционално на дозата повишаване на пиковите плазмени концентрации и площта под кривата. Елиминационният полуживот е бил около 5 часа. Привидният телесен клирънс е бил 1,1 ml/min/kg.

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

След приложение на еднократна доза (20 mg/kg) на 100 mg/ml перорален разтвор при деца (от 1 месец до 4 години) с епилепсия, леветирацетам се е абсорбирал бързо, като пикови плазмени концентрации са били достигнати 1 час след приема. Фармакокинетичните резултати са показали, че полуживотът е по-кратък (5,3 часа) в сравнение с този при възрастни (7,2 часа), а привидният телесен клирънс е по-ускорен (1,5 ml/min/kg), в сравнение с този при възрастни (0,96 ml/min/kg).

В популационния фармакокинетичен анализ проведен при пациенти от 1-месечна до 16-годишна възраст, телесното тегло е било значимо свързано с привидния телесен клирънс (клирънсът се е повишил с повишаването на телесното тегло) и телесния обем на разпределение. Възрастта също е имала влияние върху двата параметъра. Този ефект е бил изразен при по-скоро кърмачетата и намалява при увеличение на възрастта, като става незначителен около 4-годишна възраст.

В двата популационни фармакокинетични анализа е било наблюдавано около 20 % увеличение на привидният телесен клирънс на леветирацетам когато е бил прилаган съвместно с ензим-индуциращите АЕЛ.

## **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Предклиничните данни, съгласно общоприетите изследвания на безопасността, фармакологията, генотоксичността и карциногенността не са показали извънреден риск при човека.

Нежелани реакции, които не са били наблюдавани по време на клиничните проучвания, но са установени при плъхове и в по-малка степен при мишки, при нива на прилагане подобни на тези при човека и с възможна връзка с клиничната употреба са били чернодробните промени, показващи адаптивния отговор като увеличаване на теглото и центрилобуларна хипертрофия, мастна инфилтрация и повишени стойности на чернодробните ензими в плазмата.

Не са били наблюдавани нежелани ефекти върху мъжката и женската фертилност или репродуктивната способност при плъхове в дози до 1800 mg/kg/ден (x 6 MRHD на mg/m<sup>2</sup> или базата на експозицията) при родителите и F1 поколение.

Проведени са две ембрио-фетални развойни (ЕФР) проучвания при плъхове с дози от 400, 1200 и 3600 mg/kg/ден. При доза от 3600 mg/kg/ден в само едно от 2 ЕФР проучвания е имало слабо понижаване на теглото на зародиша, свързано с гранично повишение на малформациите. Липсва ефект върху смъртността на ембрионите и липсва увеличение на честотата на малформациите. ННННР (Ниво на ненаблюдавани нежелани реакции) е 3600 mg/kg/ден при бременни женски плъхове (x 12 максималната препоръчана дневна доза при хора МПДХ, на mg/m<sup>2</sup> база) и 1200 mg/kg/ден при зародишите.

Проведени четири ембрио-фетални развойни проучвания при зайци, покриващи дози от 200, 400, 800, 1200 и 1800 mg/kg/ден. Доза от 1800 mg/kg/ден е предизвикала забележима токсичност при майката и понижение на теглото на плода, свързано с повишен риск от плод със сърдечно-съдови/скелетни аномалии. ННННР е < 200 mg/kg/ден при майката и 200 mg/kg/ден при плода (равно на МПДХ на mg/m<sup>2</sup> база).

Пери- и постнатално развойно проучване е проведено при плъхове с дози леветирацетам от 70, 350 и 1800 mg/kg/ден. ННННР е бил ≥ 1800 mg/kg/ден за F0 женски и за преживяемостта, растежа и развитието на F1 поколение до отбиването им (x 6 МПДХ на mg/m<sup>2</sup> база).

Неонаталните и ювенилни проучвания при животни (плъхове и кучета) не са показали нежелани ефекти по отношение на стандартното развитие или съзряване при дози до 1800 mg/kg/дневно (x 6 – x 17 МПДХ на mg/m<sup>2</sup> база).

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

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

Ядро на таблетката

Царевично нишесте

Повидон

Кроскармелоза натрий

Магнезиев стеарат

Филмово покритие

Хипромелоза 6 ср

Титанов диоксид (E171)

Макрогол 3350

Индигодин (E132)

Тартразин (E102)

Жълт железен оксид (E172)

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

### **6.3 Срок на годност**

3 години

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

### **6.5 Данни за опаковката**

Прозрачни PVC/PVdC – алуминиеви блистери. Опаковки от: 20, 30, 50, 60, 100, 120 и 200 филмирани таблетки и 50 x 1 филмирани таблетки в PVC/PVdC – алуминий перфориране едnodозови блистери.

Не всички видове опаковки може да бъдат пуснати в продажба.

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

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



**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Teva Pharma B.V.  
Computerweg 10  
3542 DR Utrecht  
Нидерландия

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

EU/1/11/701/008  
EU/1/11/701/009  
EU/1/11/701/010  
EU/1/11/701/011  
EU/1/11/701/012  
EU/1/11/701/013  
EU/1/11/701/014  
EU/1/11/701/030

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

Дата на първо разрешаване за употреба: 26 Август 2011

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

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

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Levetiracetam Teva 750 mg филмирани таблетки

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 750 mg леветирацетам (*levetiracetam*).

Помощно вещество: Всяка филмирана таблетка съдържа 0,35 mg оцветител сънсет жълто (E110).

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Оранжеви, продълговати филмирани таблетки с делителна черта и вдлъбнато релефно означение “9” от едната страна на чертата и “3” от другата страна. От другата страна на таблетката има вдлъбнато релефно означение “7287”.

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

Levetiracetam Teva е показан за монотерапия при лечение на парциални пристъпи със или без вторична генерализация при пациенти над 16-годишна възраст с новодиагностицирана епилепсия.

Levetiracetam Teva е показан за допълващо лечение на:

- парциални пристъпи със или без вторична генерализация при възрастни, деца и кърмачета над 1-месечна възраст с епилепсия.
- миоклонични пристъпи при възрастни и юноши над 12-годишна възраст с ювенилна миоклонична епилепсия.
- първични генерализирани тонично-клонични пристъпи при възрастни и юноши над 12-годишна възраст с идиопатична генерализирана епилепсия.

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

#### Дозировка

*Монотерапия при възрастни и юноши над 16-годишна възраст*

Препоръчваната начална доза е 250 mg два пъти дневно, която след две седмици трябва да се увеличи на първоначална терапевтична доза от 500 mg два пъти дневно. Дозата може допълнително да бъде увеличавана с 250 mg два пъти дневно на всеки две седмици, в зависимост от клиничния отговор. Максималната доза е 1 500 mg два пъти дневно.

*Допълваща терапия за възрастни ( $\geq 18$  години) и юноши (12 до 17 години) с телесно тегло 50 kg или повече*

Началната терапевтична доза е 500 mg два пъти дневно. С тази доза може да се започне от първия ден на лечението. В зависимост от клиничния отговор и поносимостта на пациента, дневната доза може да бъде увеличена до 1 500 mg два пъти дневно. Промените в дозата може да се извършват с увеличаване или понижаване от 500 mg два пъти дневно на всеки две до четири седмици.

### Специални популации

#### *Пациенти в старческа възраст (65 години и по-възрастни)*

Адаптиране на дозата се препоръчва при пациенти в старческа възраст с компрометирана бъбречна функция (вж. “Бъбречно увреждане” по-долу).

#### *Бъбречно увреждане*

Дневната доза трябва да бъде индивидуализирана съобразно бъбречната функция.

За възрастни пациенти трябва да се има предвид следващата таблица и дозата да се адаптира съобразно указанията. За да се използва таблицата за дозиране трябва да се изчисли креатининовия клирънс ( $CL_{CR}$ ) на пациента в ml/min.  $CL_{CR}$  в ml/min за възрастни и юноши с телесно тегло 50 kg или повече може да бъде определен от стойностите на серумния креатинин (mg/dl) като се използва следната формула:

$$CL_{Cr} \text{ (ml/min)} = \frac{[140 - \text{възраст(години)}] \times \text{телесна маса (kg)}}{72 \times \text{серумен креатинин (mg/dl)}} \quad (\times 0,85 \text{ за жени})$$

След това  $CL_{CR}$  се адаптира според 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 за възрастни и юноши с телесно тегло над 50 kg и увредена бъбречна функция:

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

<sup>(1)</sup> През първия ден от лечението се препоръчва натоварваща доза от 750 mg леветирацетам

<sup>(2)</sup> 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 проучвания при възрастни с бъбречно увреждане.

$CL_{CR}$  в ml/min/1,73 m<sup>2</sup> може да бъде определен от изчисляване на серумния креатинин (mg/dl), за по-малки юноши, деца и кърмачета с помощта на следната формула (формула на Schwarz):

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

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 телесно тегло под 50 kg с увредена бъбречна функция:

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

<sup>(1)</sup> Перорален разтвор трябва да се използва за дози под 250 mg и при пациенти с невъзможност да преглъщат таблетките.

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

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

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

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

### *Чернодробно увреждане*

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

### Педиатрична популация

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

Таблетките не са подходящи за употреба при кърмачета и деца под 6-годишна възраст. Перорален разтвор е предпочитаната лекарствена форма за приложение в тази популация. Освен това, наличните таблетки със съответната концентрация на активното вещество не са подходящи за начално лечение при деца с телесно тегло под 25 kg, при пациенти с невъзможност да преглъщат таблетките или за дози под 250 mg. Във всички тези случаи трябва да се използва перорален разтвор.

### *Монотерапия*

Безопасността и ефикасността на леветирацетам при деца и юноши под 16-годишна възраст като монотерапия не са били установени.  
Липсват данни.

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

Перорален разтвор е предпочитаната лекарствена форма за приложение при кърмачета и деца на възраст под 6 годишна възраст.

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

В зависимост от клиничния отговор и поносимостта, дозата може да бъде увеличена до 30 mg/kg телесно тегло два пъти дневно. Промените в дозировката не трябва да надвишават увеличение или понижение с повече от 10 mg/kg телесно тегло два пъти дневно на всеки две седмици. Трябва да се използва най-ниската ефективна доза.

Дозата при деца с телесно тегло над 50 kg е същата както при възрастни.

Препоръчителна доза при кърмачета над 6-месечна възраст, деца и юноши:

Телесно тегло	Начална доза: 10 mg/kg телесно два пъти дневно	Максимална доза: 30 mg/kg телесно два пъти дневно
6 kg <sup>(1)</sup>	60 mg два пъти дневно	180 mg два пъти дневно
10 kg <sup>(1)</sup>	100 mg два пъти дневно	300 mg два пъти дневно
15 kg <sup>(1)</sup>	150 mg два пъти дневно	450 mg два пъти дневно
20 kg <sup>(1)</sup>	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 <sup>(2)</sup>	500 mg два пъти дневно	1 500 mg два пъти дневно

<sup>(1)</sup> При деца с телесно тегло 25 kg или по-малко се препоръчва лечението да започне с перорален разтвор.

<sup>(2)</sup> Дозата при деца и юноши телесно тегло над 50 kg е като тази при възрастни.

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

При кърмачета се прилага перорален разтвор.

#### Начин на приложение

Филмираните таблетки трябва да се приемат през устата, да се поглъщат се с достатъчно количество течност и може да се приемат със или без храна. Дневната доза се прилага като се разделя на две равни части.

### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество или към други пиролидинови производни, или към някое от помощните вещества.

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

#### Прекратяване на лечението

Според съвременната клинична практика, ако се налага прекратяване на лечението с леветирацетам, то това трябва да става постепенно (например при възрастни и юноши с телесно тегло над 50 kg: дозата се понижава с 500 mg два пъти дневно, всеки две до четири седмици; при кърмачета над 6 месеца, деца и юноши с телесно тегло под 50 kg: понижение на дозата с не повече от 10 mg/kg телесно тегло два пъти дневно на всеки две седмици; кърмачета (под

6 месеца): понижение на дозата с не повече от 7 mg/kg телесно тегло два пъти дневно на всеки две седмици.

#### Бъбречна недостатъчност

Приложението на леветирацетам при пациенти с бъбречна недостатъчност може да изисква адаптиране на дозата. При пациенти с тежко увредена чернодробна функция се препоръчва провеждане на оценка на бъбречната функция, преди определяне на дозата (вж. точка 4.2).

#### Самоубийство

При пациенти на лечение с антиепилептични продукти (включително леветирацетам) са съобщавани за случаи на самоубийство, опити за самоубийство, суицидни идеации и поведение. Един мета-анализ на рандомизирани, плацебо-контролирани клинични проучвания на антиепилептични лекарствени продукти е показал леко повишен риск от поява на суицидни мисли и поведение. Механизмът за поява на този риск е неизвестен.

Поради това пациентите трябва да бъдат мониторираны за признаци на депресия и/или суицидни мисли и поведение и трябва да се предприеме подходящо лечение. Пациентите (и хората, които се грижат за тях) трябва да бъдат посъветвани да потърсят лекарска помощ при поява на признаци на депресия и/или суицидни мисли или поведение.

#### Педиатрична популация

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

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

Безопасността и ефикасността на леветирацетам не са били внимателно оценявани при деца с епилепсия на възраст под 1 година. Само 35 кърмачета с парциални пристъпи под 1 година са били включени в клинични проучвания, от които само 13 са били под 6 месеца.

Този лекарствен продукт съдържа оцветител сънсет жълто (E110), който може да е причина за алергични реакции.

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

#### Антиепилептични лекарствени продукти

Данните от предклиничните проучвания проведени при възрастни са показали, че леветирацетам не повлиява серумните концентрации на съществуващите антиепилептични лекарствени продукти (фенитоин, карбамазепин, валпроева киселина, фенобарбитал, ламотригин, габапентин и примидон), както и че тези антиепилептични лекарства не повлияват фармакокинетиката на леветирацетам.

Не съществуват категорични данни за клинично значими лекарствени взаимодействия както при възрастни, така и при педиатрични пациенти, които приемат до 60 mg/kg телесно тегло дневно леветирацетам. Ретроспективната оценка на фармакокинетичните взаимодействия при деца и юноши с епилепсия (4 до 17 години) е потвърдила, 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, които приемат ензим-индуциращи антиепилептични лекарствени продукти. Не се налага адаптиране на дозата.

#### Пробенецид

Установено е, че пробенецид (500 mg четири пъти дневно), блокер на реналната тубулна секреция инхибира бъбречния клирънс на първичния метаболит, но не и на леветирацетам. Независимо от това, концентрацията на този метаболит остава ниска. Очаква се че другите лекарствени продукти екскретирани чрез активна тубулна секреция, също биха могли да

понижат бъбречния клирънс на метаболита. Ефектът на леветирацетам върху пробенецид не е бил проучван и ефектите на леветирацетам върху други активно секретирани лекарствени продукти като НСПВС, сулфонамиди и метотрексан не са известни.

#### Перорални контрацептиви и други фармакокинетични взаимодействия

Леветирацетам 1 000 mg дневно не е оказал влияние върху фармакокинетиката на пероралните контрацептиви (етинилестрадиол и левоноргестрел); ендокринните показатели (лутеинизиращ хормон и прогестерон) не са се променили. Леветирацетам 2 000 mg не е оказал влияние върху фармакокинетиката на дигоксин и варфарин; протромбиновото време не е било променено. Едновременното приложение с дигоксин, перорални контрацептиви и варфарин не е повлияло фармакокинетиката на леветирацетам.

#### Антиациди

Няма данни за влияние на антиацидите върху абсорбцията на леветирацетам.

#### Храна и алкохол

Степента на абсорбция на леветирацетам не се променя от храната, но скоростта на абсорбцията е била леко забавена.

Няма данни за взаимодействие на леветирацетам с алкохол.

### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

#### Бременност

Няма достатъчно данни за употребата на леветирацетам при бременни жени. Проучванията при животни са показали репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен.

Леветирацетам не се препоръчва за употреба по време на бременност и при жени с детороден потенциал, които не използват контрацепция, освен в случаите на абсолютна необходимост. Както при други антиепилептични лекарствени продукти, физиологичните промени по време на бременността може да повлияят концентрацията на леветирацетам. По време на бременността е било наблюдавано понижаване на плазмените концентрации на леветирацетам. Понижението е било по-изразено през третия триместър (до 60% от изходното ниво преди бременността). Затова на бременни жени трябва да се осигурят подходящи медицински грижи. Прекъсване на антиепилептичното лечение може да доведе до влошаване на заболяването, което може да причини увреждане на майката и плода.

#### 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

В проучвания върху животни не са открити данни за влияние върху фертилитета (вж. точка 5.3). Няма клинични данни, потенциалният риск за хора не е известен.

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

Няма проучвания за ефектите върху 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 дейности 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 способността им за това не е повлияна.

### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

## Обобщение на профила на безопасност

Профилът на нежеланите събития представени по-долу се основава на анализа на сборни плацебо контролирани клинични проучвания за всички изследвани показатели, включващи общо 3416 пациенти на лечение с леветирацетам. Тези данни са допълнени с употребата на леветирацетам в съответните отворени разширени проучвания, както и постмаркетинговия опит. Най-често съобщаваните нежелани реакции са назофарингит, сънливост, главоболие, умора и замаяност. 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.

## Списък на нежеланите реакции в табличен вид

Проявените нежелани реакции в клинични проучвания (при възрастни, юноши, деца и кърмачета > 1 месец) или от постмаркетингов опит са изброени по системно-органи класове и по честота. Честотата 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>MedDRA SOC</u>	<u>Категории на честота</u>			
	<u>Много чести</u>	<u>Чести</u>	<u>Нечести</u>	<u>Редки</u>
<u>Инфекции и инфестации</u>	Назофарингити			Инфекции
<u>Нарушения на кръвта и лимфната система</u>			Тромбоцитопения Левкопения <sup>(1)</sup>	Панцитопения <sup>(1,2)</sup> , Неутропения <sup>(1)</sup>
<u>Нарушения на метаболизма и храненето</u>		Анорексия	Намаляване на теллото <sup>(1)</sup> , Повишаване на теллото	
<u>Психични нарушения</u>		Депресия, Враждебност/ агресивност, Безпокойство <sup>(1)</sup> , Безсъние, Нервност/ раздразнителност	Опит за самоубийство <sup>(1)</sup> , Суицидна идеация <sup>(1)</sup> , Психотично разстройство <sup>(1)</sup> , Необичайно поведение <sup>(1)</sup> , Халюцинации <sup>(1)</sup> , Гняв <sup>(1)</sup> , Състояние на обърканост <sup>(1)</sup> , Емоционална нестабилност/промени в настроението, Тревожност	Извършено самоубийство <sup>(1)</sup> , Личностни нарушения, Абнормно мислене
<u>Нарушения на нервната система</u>	Сомнолентност Главоболие	Конвулсии, нарушение на равновесието, Замаяност, летаргия, тремор	Амнезия, Нарушение на паметта, Нарушена координация / атаксия, Парестезия <sup>(1)</sup> , Нарушение на	Хореоатетоза <sup>(1)</sup> , Дискинезия <sup>(1)</sup> , Хиперкинезия



			вниманието	
<u>Нарушения на очите</u>			Диплопия, Замъглено виждане	
<u>Нарушения на ухото и лабиринта</u>		Вертиго		
<u>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</u>		Кашлица		
<u>Стомашно-чревни нарушения</u>		Болки в корема, Диария, Диспепсия, Повръщане, Гадене		Панкреатит <sup>(1)</sup>
<u>Хепатобилиарни нарушения</u>			Абнормни резултати при функционални чернодробни тестове <sup>(1)</sup>	Чернодробна недостатъчност <sup>(1)</sup> , Хепатит <sup>(1)</sup>
<u>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</u>		Обрив	Алоpecia <sup>(1)</sup> , Екзема, Пруритус,	Токсична епидермална некролиза <sup>(1)</sup> , Синдром на Stevens-Johnson <sup>(1)</sup> , еритема мултиформе <sup>(1)</sup>
<u>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</u>			Мускулна слабост, миалгия	
<u>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</u>		Астения/умора		
<u>Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции</u>			Нараняване	
<sup>(1)</sup> Нежелани реакции добавени по време на постмаркетинговия опит.				
<sup>(2)</sup> Потискане на костния мозък е установено в някои от случаите.				

#### Описание на определени нежелани реакции

Рискът от анорексия е по-висок при съпътстващо приложение на топирамат с леветирацетам. В няколко случая с алоpecia е било наблюдавано възстановяване след прекратяване употребата на леветирацетам.

#### Педиатрична популация

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

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

Двойно сляпо, плацебо контролирано проучване за безопасност при деца с неинфериорен дизайн е оценило когнитивното и невропсихологично действие на леветирацетам при деца от 4 до 16-годишна възраст с парциални пристъпи. Установено е, че леветирацетам не се различава (не е по-лош) спрямо плацебо по отношение на промяната спрямо изходното ниво на Leiter-R внимание и памет (Leiter-R Attention and Memory), комбиниран скор за изследване на паметта (Memory Screen Composite) 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 (CBCL – *Achenbach* Child Behavior Checklist)]. 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.

## 4.9 Предозиране

### Симптоми

При предозиране с леветирацетам са били наблюдавани сомнолентност, възбуда, агресия, потиснати нива на съзнанието, респираторна депресия и кома.

### Лечение на предозиране

След остро предозиране трябва да се предприемат действия за изпразване на стомаха чрез стомашна промивка или чрез провокиране на повръщане. Няма специфичен антидот на леветирацетам. Лечението на предозиране трябва да бъде симптоматично и може да включва хемодиализа. Ефикасността на диализната екстракция е 60 % за леветирацетам и 74 % за главния метаболит.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антиепилептици, други антиепилептици, АТС код: N03AX14

Активното вещество леветирацетам е пирролидиново производно (S-енантиомер на  $\alpha$ -етил-2-оксо-1-пирролидин ацетат), химически несвързан със съществуващите активни вещества с антиепилептично действие.

#### Механизъм на действие

Механизмът на действие на леветирацетам все още не е напълно изяснен, но той явно се отличава от механизмите на действие на останалите съвременни антиепилептични лекарствени продукти. *In vitro* и *in vivo* опитите са показали, че леветирацетам не променя основните характеристики на клетката, както и нормалната невротрансмисия. *In vitro* проучвания са показали, че леветирацетам въздейства върху интраневронните нива на  $\text{Ca}^{2+}$  чрез частично инхибиране на N-тип  $\text{Ca}^{2+}$  каналчета, както и чрез редуциране освобождаването на  $\text{Ca}^{2+}$  от интраневронните депа. В допълнение, той частично е намалил редукцията в потока в GABA- и глицин- зависимите каналчета, индуцирани от цинк и  $\beta$ -карболини. Нещо повече, в *in vitro* проучвания леветирацетам е демонстрирал 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 във везикулната фузия и невротрансмитерната екзоцитоза. Леветирацетам и неговите аналози показват изявен афинитет към свързване с намиращия се в синаптичните везикули протеин 2A, което от своя страна е във връзка с тяхното действие срещу пристъпите в аудиогенни модели на епилепсия при мишки. Тези резултати предполагат, че взаимодействието между леветирацетам и намиращия се в синаптичните везикули протеин 2A подпомага антиепилептичния механизъм на действие на лекарствения продукт.

#### Фармакодинамични ефекти

Леветирацетам индуцира защита от гърчове в широк диапазон от животински модели с парциални или първично генерализирани припадъци, без да проявява проконвулсивен ефект. Главният метаболит не е активен.

Активността при двете състояния при хора е потвърдила широкия спектър на фармакологичния профил на леветирацетам.

#### Клинична ефикасност и безопасност

*Допълващо лечение на парциални пристъпи със или без вторична генерализация при възрастни, деца и кърмачета над 1-месечна възраст с епилепсия*

При възрастни ефикасността на леветирацетам е била 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 лечение 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 бил 27,7 %, 31,6 % и 41,3 % при пациенти, които приемат 1 000, 2 000 или 3 000 mg леветирацетам и съответно 12,6 % за пациентите на плацебо.

#### *Педиатрична популация*

При педиатрични пациенти (от 4 до 16 годишна възраст) ефикасността на леветирацетам е била доказана в двойно слепо, плацебо контролирано проучване, включващо 198 пациенти и с продължителност на лечението 14 седмици. В това проучване пациентите са получавали леветирацетам като постоянна доза от 60 mg/kg телесно тегло /дневно (прием два пъти на ден). 44,6 % от пациентите, които приемат леветирацетам и 19,6 % от пациентите на плацебо са имали 50 % или по-високо понижаване на честотата на парциалните пристъпи за седмица спрямо изходното ниво. При продължително дългосрочно лечение 11,4 % от пациентите не са получавали пристъпи най-малко в продължение на 6 месеца и 7,2 % най-малко в продължение на 1 година.

При педиатрични пациенти (от 1 месец до 4-годишна възраст) ефикасността на леветирацетам е била установена в двойно сляпо, плацебо контролирано проучване, включващо 116 пациенти и с продължителност на лечение 5 дни. В това проучване на пациентите е била предписвана дневна доза от 20 mg/kg телесно тегло, 25 mg/kg телесно тегло, 40 mg/kg телесно тегло или 50 mg/kg телесно тегло перорален разтвор в зависимост от тяхната възраст. В това проучване е била използвана доза от 20 mg/kg телесно тегло/дневно, титрирана до 40 mg/kg телесно тегло /дневно при кърмачета от един месец до 6 месеца и доза от 25 mg/kg телесно тегло/дневно, титрирана до 50 mg/kg телесно тегло/дневно при кърмачета и деца на възраст от 6 месеца до 4 години. Общата дневна доза е била прилагана два пъти дневно.

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

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

Ефикасността на леветирацетам като монотерапия е била установена в двойно сляпо, паралелно групово, неинфериорно сравнение с карбамазепин с контролирано освобождаване (CR) при 576 пациенти на 16-години или по-възрастни с новодиагностицирана или наскоро диагностицирана епилепсия. Пациентите е трябвало да бъдат единствено с непредизвикани парциални пристъпи или генерализирани клонично-тонични пристъпи. Пациентите са били определени по случаен начин да приемат карбамазепин CR 400 – 1 200 mg дневно или леветирацетам 1 000 – 3 000 mg дневно, като продължителността на лечение е била до 121 седмици в зависимост от отговора.

Липса на пристъпи в продължение на 6 месеца е била достигната при 73,0 % от пациентите в групата на леветирацетам и при 72,8 % от пациентите в групата на карбамазепин, като установената абсолютна разлика между двата вида лечение е била 0,2 % (95 % CI: -7,8 8,2). Повече от половината пациенти не са получавали пристъпи за период от 12 месеца (56,6 % и 58,5 % от пациентите на леветирацетам и карбамазепин CR съответно).

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

*Допълващо лечение на миоклонични пристъпи при възрастни и юноши над 12-годишна възраст с ювенилна миоклонична епилепсия*

Ефикасността на леветирацетам е била 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, които приемат леветирацетам и 23,3 % от пациентите на плацебо са били с поне 50 % понижение на дните през седмицата с миоклонични пристъпи. При продължително дългосрочно лечение 28,6 % от пациентите не са получавали миоклонични пристъпи най-малко в продължение на 6 месеца и 21,0 % най-малко в продължение на 1 година.

*Допълващо лечение на първично генерализирани тонично-клонични пристъпи при възрастни и юноши над 12-годишна възраст с идиопатична генерализирана епилепсия*

Ефикасността на леветирацетам е била доказана в едно 24 седмично двойно сляпо, плацебо контролирано проучване, включващо възрастни, юноши и ограничен брой деца с 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 големи припадъци след събуждане). В това проучване дозата на леветирацетам е била 3 000 mg дневно при възрастни или 60 mg/kg при деца, приемана като две отделни дози.

72,2 % от пациентите приемали леветирацетам и 45,2 % от пациентите на плацебо са били с 50 % или по-голямо понижение на честотата на ПГТК пристъпи за седмица. При продължително дългосрочно лечение 47,7 % от пациентите не са получавали тонично-клонични пристъпи най-малко в продължение на 6 месеца и 31,5 % не са получавали тонично-клонични пристъпи най-малко в продължение на 1 година.

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

Леветирацетам има висока степен на разтворимост и проникване. Фармакокинетичният му профил е линеен с ниска интраиндивидуална и интериндивидуална вариабилност. Няма промяна в клирънса след многократно приложение. Няма данни за съществена вариабилност по отношение на пола, расата и циркадният ритъм. Фармакокинетичният профил е сравним при здрави доброволци и пациенти с епилепсия.

Поради пълната и линейна абсорбция, плазмените нива може да бъдат предвидени в зависимост от оралната доза леветирацетам изразени в mg/kg телесна маса. Ето защо не е необходим контрол на плазмените нива на леветирацетам.

При възрастни и деца е установена значима взаимовръзка между слюнчената и плазмената концентрация (съотношението слюнка/плазма по отношение на концентрацията варира от 1 до 1,7 при пероралната таблетна форма и 4 часа след прием 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<sub>max</sub>) се достигат 1,3 часа след приема. Стационарно състояние се достига след два дни при схема на прием 2 пъти дневно.

Пиковите концентрации (C<sub>max</sub>) са обичайно 31 µg/ml и 43 µg/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%). Обемът на разпределение на леветирацетам е приблизително 0,5 до 0,7 l/kg, което е близо до общия воден обем на организма.

#### Биотрансформация

Леветирацетам не се метаболизира екстензивно при хора. Главният път на метаболизъм (24% от дозата) е ензимна хидролиза на ацетамидната група. В образуването на първичния метаболит usb L057 не участват чернодробните цитохром P450 изоформи. Хидролизата на ацетамидната група е била установена в голям брой тъкани, включително кръвни клетки. Метаболитът usb L057 е фармакологично неактивен.

Установени са били и два второстепенни метаболита. Единият е бил получен 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 била 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 хора - цитохром P450 (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 и 1A2), глюкоронил 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* и *in vivo* данните за взаимодействия с перорални контрацептиви, дигоксин и варфарин са показали, че *in vivo* не се очаква значимо индуциране на ензими. Затова малко вероятно е взаимодействие на леветирацетам с други вещества.

### Елиминиране

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

Главният път на екскреция е чрез урината за средно 95 % от дозата (приблизително 93 % от приетата доза се отделят в рамките на 48 часа). 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.

Бъбречният клирънс на леветирацетам и scb 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. Отделянето на леветирацетам корелира с креатининовия клирънс.

### 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 леветирацетам на базата на креатининовия клирънс, при пациенти със средно до тежко бъбречно увреждане (вж. точка 4.2).

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

### Чернодробно увреждане

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

## Педиатрична популация

### Деца (4 до 12-годишна възраст)

След перорално приложение на еднократна доза (20 mg/kg) при деца (6-12 години) с епилепсия, полуживотът на леветирацетам е бил 6,0 часа. Привидният коригиран към телесното тегло клирънс е бил 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 е абсорбирал бързо. Пикови плазмени концентрации са били наблюдавани 0,5 до 1 час след приема. Наблюдавано е линейно и пропорционално на дозата повишаване на пиковите плазмени концентрации и площта под кривата. Елиминационният полуживот е бил около 5 часа. Привидният телесен клирънс е бил 1,1 ml/min/kg.

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

След приложение на еднократна доза (20 mg/kg) на 100 mg/ml перорален разтвор при деца (от 1 месец до 4 години) с епилепсия, леветирацетам се е абсорбирал бързо, като пикови плазмени концентрации са били достигнати 1 час след приема. Фармакокинетичните резултати са показали, че полуживотът е по-кратък (5,3 часа) в сравнение с този при възрастни (7,2 часа), а привидният телесен клирънс е по-ускорен (1,5 ml/min/kg), в сравнение с този при възрастни (0,96 ml/min/kg).

В популационния фармакокинетичен анализ проведен при пациенти от 1-месечна до 16-годишна възраст, телесното тегло е било значимо свързано с привидния телесен клирънс (клирънсът се е повишил с повишаването на телесното тегло) и телесния обем на разпределение. Възрастта също е имала влияние върху двата параметъра. Този ефект е бил изразен по-скоро при кърмачетата и намалява при увеличение на възрастта, като става незначителен около 4-годишна възраст.

В двата популационни фармакокинетични анализа е било наблюдавано около 20 % увеличение на привидният телесен клирънс на леветирацетам когато е бил прилаган съвместно с ензим-индуциращите АЕЛ.

## **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Предклиничните данни, съгласно общоприетите изследвания на безопасността, фармакологията, генотоксичността и карциногенността не са показали извънреден риск при човека.

Нежелани реакции, които не са били наблюдавани по време на клиничните проучвания, но са установени при плъхове и в по-малка степен при мишки, при нива на прилагане подобни на тези при човека и с възможна връзка с клиничната употреба са били чернодробните промени, показващи адаптивния отговор като увеличаване на теглото и центрилобуларна хипертрофия, мастна инфилтрация и повишени стойности на чернодробните ензими в плазмата.

Не са били наблюдавани нежелани ефекти върху мъжката и женската фертилност или репродуктивната способност при плъхове в дози до 1800 mg/kg/ден (x 6 MRHD на mg/m<sup>2</sup> или базата на експозицията) при родителите и F1 поколение.

Проведени са две ембрио-фетални развойни (ЕФР) проучвания при плъхове с дози от 400, 1200 и 3600 mg/kg/ден. При доза от 3600 mg/kg/ден в само едно от 2 ЕФР проучвания е имало слабо понижаване на теглото на зародиша, свързано с гранично повишение на малформациите. Липсва ефект върху смъртността на ембрионите и липсва увеличение на честотата на малформациите. ННННР (Ниво на ненаблюдавани нежелани реакции) е 3600 mg/kg/ден при бременни женски плъхове (x 12 максималната препоръчана дневна доза при хора МПДХ, на mg/m<sup>2</sup> база) и 1200 mg/kg/ден при зародишите.

Проведени четири ембрио-фетални развойни проучвания при зайци, покриващи дози от 200, 400, 800, 1200 и 1800 mg/kg/ден. Доза от 1800 mg/kg/ден е предизвикала забележима токсичност при майката и понижение на теглото на плода, свързано с повишен риск от плод със сърдечно-съдови/скелетни аномалии. ННННР е < 200 mg/kg/ден при майката и 200 mg/kg/ден при плода (равно на МПДХ на mg/m<sup>2</sup> база).

Пери- и постнатално развойно проучване е проведено при плъхове с дози леветирацетам от 70, 350 и 1800 mg/kg/ден. ННННР е бил  $\geq$  1800 mg/kg/ден за F0 женски и за преживяемостта, растежа и развитието на F1 поколение до отбиването им (x 6 МПДХ на mg/m<sup>2</sup> база).

Неонаталните и ювенилни проучвания при животни (плъхове и кучета) не са показали нежелани ефекти по отношение на стандартното развитие или съзряване при дози до 1800 mg/kg/дневно (x 6 – x 17 МПДХ на mg/m<sup>2</sup> база).

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

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

Ядро на таблетката

Царевично нишесте

Повидон

Кроскармелоза натрий

Магнезиев стеарат

Филмово покритие

Хипромелоза 6 ср

Титанов диоксид (E171)

Макрогол 3350

Жълт железен оксид (E172)

Червен железен оксид (E172)

Сънсет жълто FCF (E110)

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

### **6.3 Срок на годност**

3 години

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

### **6.5 Данни за опаковката**

Прозрачни PVC/PVdC – алуминиеви блистери. Опаковки от: 20, 30, 50, 60, 100, 120 и 200 филмирани таблетки и 50 x 1 филмирани таблетки в PVC/PVdC – алуминий перфорирани едnodозови блистери.

Не всички видове опаковки може да бъдат пуснати в продажба.

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

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



**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Teva Pharma B.V.  
Computerweg 10  
3542 DR Utrecht  
Нидерландия

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

EU/1/11/701/015  
EU/1/11/701/016  
EU/1/11/701/017  
EU/1/11/701/018  
EU/1/11/701/019  
EU/1/11/701/020  
EU/1/11/701/021  
EU/1/11/701/031

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

Дата на първо разрешаване за употреба: 26 Август 2011

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

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

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Levetiracetam Teva 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 филмирани таблетки с делителна черта и вдлъбнато релефно означение “9” от едната страна на чертата и “3” от другата страна. От другата страна на таблетката има вдлъбнато релефно означение “7493”.

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

Levetiracetam Teva е показан за монотерапия при лечение на парциални пристъпи със или без вторична генерализация при пациенти над 16-годишна възраст с новодиагностицирана епилепсия.

Levetiracetam Teva е показан за допълващо лечение на:

- парциални пристъпи със или без вторична генерализация при възрастни, деца и кърмачета над 1-месечна възраст с епилепсия.
- миоклонични пристъпи при възрастни и юноши над 12-годишна възраст с ювенилна миоклонична епилепсия.
- първични генерализирани тонично-клонични пристъпи при възрастни и юноши над 12-годишна възраст с идиопатична генерализирана епилепсия.

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

#### Дозировка

*Монотерапия при възрастни и юноши над 16-годишна възраст*

Препоръчаната начална доза е 250 mg два пъти дневно, която след две седмици трябва да се увеличи на първоначална терапевтична доза от 500 mg два пъти дневно. Дозата може допълнително да бъде увеличавана с 250 mg два пъти дневно на всеки две седмици, в зависимост от клиничния отговор. Максималната доза е 1 500 mg два пъти дневно.

*Допълваща терапия за възрастни ( $\geq 18$  години) и юноши (12 до 17 години) с телесно тегло 50 kg или повече*

Началната терапевтична доза е 500 mg два пъти дневно. С тази доза може да се започне от първия ден на лечението. В зависимост от клиничния отговор и поносимостта на пациента, дневната доза може да бъде увеличена до 1 500 mg два пъти дневно. Промените в дозата може

да се извършват с увеличаване или понижаване от 500 mg два пъти дневно на всеки две до четири седмици.

### Специални популации

#### *Пациенти в старческа възраст (65 години и по-възрастни)*

Адаптиране на дозата се препоръчва при пациенти в старческа възраст с компрометирана бъбречна функция (вж. “Бъбречно увреждане” по-долу).

#### *Бъбречно увреждане*

Дневната доза трябва да бъде индивидуализирана съобразно бъбречната функция.

За възрастни пациенти трябва да се има предвид следващата таблица и дозата да се адаптира съобразно указанията. За да се използва таблицата за дозиране трябва да се изчисли креатининовия клирънс (CL<sub>CR</sub>) на пациента в ml/min. CL<sub>CR</sub> в ml/min за възрастни и юноши с телесно тегло 50 kg или повече може да бъде определен от стойностите на серумния креатинин (mg/dl) като се използва следната формула:

$$CL_{Cr} \text{ (ml/min)} = \frac{[140 - \text{възраст(години)}] \times \text{телесна маса (kg)}}{72 \times \text{серумен креатинин (mg/dl)}} \quad (\times 0,85 \text{ за жени})$$

След това CL<sub>CR</sub> се адаптира според 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 за възрастни и юноши с телесно тегло над 50 kg и увредена бъбречна функция:

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

<sup>(1)</sup> През първия ден от лечението се препоръчва натоварваща доза от 750 mg леветирацетам

<sup>(2)</sup> 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 проучвания при възрастни с бъбречно увреждане.

CL<sub>CR</sub> в ml/min/1,73 m<sup>2</sup> може да бъде определен от изчисляване на серумния креатинин (mg/dl), за по-малки юноши, деца и кърмачета с помощта на следната формула (формула на Schwarz):

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

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 телесно тегло под 50 kg с увредена бъбречна функция:

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

<sup>(1)</sup> Перорален разтвор трябва да се използва за дози под 250 mg и при пациенти с невъзможност да преглъщат таблетките.

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

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

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

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

### *Чернодробно увреждане*

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

### Педиатрична популация

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

Таблетките не са подходящи за употреба при кърмачета и деца под 6-годишна възраст. Перорален разтвор е предпочитаната лекарствена форма за приложение в тази популация. Освен това, наличните таблетки със съответната концентрация на активното вещество не са подходящи за начално лечение при деца с телесно тегло под 25 kg, при пациенти с невъзможност да преглъщат таблетките или за дози под 250 mg. Във всички тези случаи трябва да се използва перорален разтвор.

### *Монотерапия*

Безопасността и ефикасността на леветирацетам при деца и юноши под 16-годишна възраст като монотерапия не са били установени. Липсват данни.

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

Перорален разтвор е предпочитаната лекарствена форма за приложение при кърмачета и деца на възраст под 6 годишна възраст.

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

В зависимост от клиничния отговор и поносимостта, дозата може да бъде увеличена до 30 mg/kg телесно тегло два пъти дневно. Промените в дозировката не трябва да надвишават увеличение или понижение с повече от 10 mg/kg телесно тегло два пъти дневно на всеки две седмици. Трябва да се използва най-ниската ефективна доза.

Дозата при деца с телесно тегло над 50 kg е същата както при възрастни.

Препоръчителна доза при кърмачета над 6-месечна възраст, деца и юноши:

Телесно тегло	Начална доза: 10 mg/kg телесно два пъти дневно	Максимална доза: 30 mg/kg телесно два пъти дневно
6 kg <sup>(1)</sup>	60 mg два пъти дневно	180 mg два пъти дневно
10 kg <sup>(1)</sup>	100 mg два пъти дневно	300 mg два пъти дневно
15 kg <sup>(1)</sup>	150 mg два пъти дневно	450 mg два пъти дневно
20 kg <sup>(1)</sup>	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 <sup>(2)</sup>	500 mg два пъти дневно	1 500 mg два пъти дневно

<sup>(1)</sup> При деца с телесно тегло 25 kg или по-малко се препоръчва лечението да започне с перорален разтвор.

<sup>(2)</sup> Дозата при деца и юноши телесно тегло над 50 kg е като тази при възрастни.

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

При кърмачета се прилага перорален разтвор.

#### Начин на приложение

Филмираните таблетки трябва да се приемат през устата, да се поглъщат се с достатъчно количество течност и може да се приемат със или без храна. Дневната доза се прилага като се разделя на две равни части.

#### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество или към други пирролидонови производни, или към някои от помощните вещества.

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

##### Прекратяване на лечението

Според съвременната клинична практика, ако се налага прекратяване на лечението с леветирацетам, то това трябва да става постепенно (например при възрастни и юноши с телесно тегло над 50 kg: дозата се понижава с 500 mg два пъти дневно, всеки две до четири седмици; при кърмачета над 6 месеца, деца и юноши с телесно тегло под 50 kg: понижение на дозата с не повече от 10 mg/kg телесно тегло два пъти дневно на всеки две седмици; кърмачета (под 6 месеца): понижение на дозата с не повече от 7 mg/kg телесно тегло два пъти дневно на всеки две седмици.

##### Бъбречна недостатъчност

Приложението на леветирацетам при пациенти с бъбречна недостатъчност може да изисква адаптиране на дозата. При пациенти с тежко увредена чернодробна функция се препоръчва провеждане на оценка на бъбречната функция, преди определяне на дозата (вж. точка 4.2).

#### Самоубийство

При пациенти на лечение с антиепилептични продукти (включително леветирацетам) са съобщавани за случаи на самоубийство, опити за самоубийство, суицидни идеации и поведение. Един мета-анализ на рандомизирани, плацебо-контролирани клинични проучвания на антиепилептични лекарствени продукти е показал леко повишен риск от поява на суицидни мисли и поведение. Механизмът за поява на този риск е неизвестен.

Поради това пациентите трябва да бъдат мониторираны за признаци на депресия и/или суицидни мисли и поведение и трябва да се предприеме подходящо лечение. Пациентите (и хората, които се грижат за тях) трябва да бъдат посъветвани да потърсят лекарска помощ при поява на признаци на депресия и/или суицидни мисли или поведение.

#### Педиатрична популация

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

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

Безопасността и ефикасността на леветирацетам не са били внимателно оценявани при деца с епилепсия на възраст под 1 година. Само 35 кърмачета с парциални пристъпи под 1 година са били включени в клинични проучвания, от които само 13 са били под 6 месеца.

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

#### Антиепилептични лекарствени продукти

Данните от предклиничните проучвания проведени при възрастни са показали, че леветирацетам не повлиява серумните концентрации на съществуващите антиепилептични лекарствени продукти (фенитоин, карбамазепин, валпроева киселина, фенобарбитал, ламотригин, габапентин и примидон), както и че тези антиепилептични лекарства не повлияват фармакокинетиката на леветирацетам.

Не съществуват категорични данни за клинично значими лекарствени взаимодействия както при възрастни, така и при педиатрични пациенти, които приемат до 60 mg/kg телесно тегло дневно леветирацетам. Ретроспективната оценка на фармакокинетичните взаимодействия при деца и юноши с епилепсия (4 до 17 години) е потвърдила, 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, които приемат ензим-индуциращи антиепилептични лекарствени продукти. Не се налага адаптиране на дозата.

#### Пробенецид

Установено е, че пробенецид (500 mg четири пъти дневно), блокатор на реналната тубулна секреция инхибира бъбречния клирънс на първичния метаболит, но не и на леветирацетам. Независимо от това, концентрацията на този метаболит остава ниска. Очаква се че другите лекарствени продукти екскретирани чрез активна тубулна секреция, също биха могли да понижат бъбречния клирънс на метаболита. Ефектът на леветирацетам върху пробенецид не е бил проучван и ефектите на леветирацетам върху други активно секретирани лекарствени продукти като НСПВС, сулфонамиди и метотрексан не са известни.

#### Перорални контрацептиви и други фармакокинетични взаимодействия

Леветирацетам 1 000 mg дневно не е оказал влияние върху фармакокинетиката на пероралните контрацептиви (етинилестрадиол и левоноргестрел); ендокринните показатели (лутеинизиращ

хормон и прогестерон) не са се променили. Леветирацетам 2 000 mg не е оказал влияние върху фармакокинетиката на дигоксин и варфарин; протромбиновото време не е било променено. Едновременното приложение с дигоксин, перорални контрацептиви и варфарин не е повлияло фармакокинетиката на леветирацетам.

#### Антиациди

Няма данни за влияние на антиацидите върху абсорбцията на леветирацетам.

#### Храна и алкохол

Степента на абсорбция на леветирацетам не се променя от храната, но скоростта на абсорбцията е била леко забавена.

Няма данни за взаимодействие на леветирацетам с алкохол.

### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

#### Бременност

Няма достатъчно данни за употребата на леветирацетам при бременни жени. Проучванията при животни са показали репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен.

Леветирацетам не се препоръчва за употреба по време на бременност и при жени с детероден потенциал, които не използват контрацепция, освен в случаите на абсолютна необходимост. Както при други антиепилептични лекарствени продукти, физиологичните промени по време на бременността може да повлияят концентрацията на леветирацетам. По време на бременността е било наблюдавано понижаване на плазмените концентрации на леветирацетам. Понижението е било по-изразено през третия триместър (до 60% от изходното ниво преди бременността). Затова на бременни жени трябва да се осигурят подходящи медицински грижи. Прекъсване на антиепилептичното лечение може да доведе до влошаване на заболяването, което може да причини увреждане на майката и плода.

#### 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

В проучвания върху животни не са открити данни за влияние върху фертилитета (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**

Няма проучвания за ефектите върху 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 дейности 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 способността им за това не е повлияна.

### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

#### Обобщение на профила на безопасност

Профилът на нежеланите събития представени по-долу се основава на анализа на сборни плацебо контролирани клинични проучвания за всички изследвани показания, включващи общо 3416 пациенти на лечение с леветирацетам. Тези данни са допълнени с употребата на леветирацетам в съответните отворени разширени проучвания, както и постмаркетинговия опит. Най-често съобщаваните нежелани реакции са назофарингит, сънливост, главоболие,

умора и замаяност. 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.

#### Списък на нежеланите реакции в табличен вид

Проявените нежелани реакции в клинични проучвания (при възрастни, юноши, деца и кърмачета > 1 месец) или от постмаркетингов опит са изброени по системно-органи класове и по честота. Честотата 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>MedDRA SOC</u>	<u>Категории на честота</u>			
	<u>Много чести</u>	<u>Чести</u>	<u>Нечести</u>	<u>Редки</u>
<u>Инфекции и инфестации</u>	Назофарингити			Инфекции
<u>Нарушения на кръвта и лимфната система</u>			Тромбоцитопения Левкопения <sup>(1)</sup>	Панцитопения <sup>(1,2)</sup> , Неутропения <sup>(1)</sup>
<u>Нарушения на метаболизма и храненето</u>		Анорексия	Намаляване на теллото <sup>(1)</sup> , Повишаване на теллото	
<u>Психични нарушения</u>		Депресия, Враждебност/ агресивност, Безпокойство <sup>(1)</sup> , Безсъние, Нервност/ раздразнителност	Опит за самоубийство <sup>(1)</sup> , Суицидна идеация <sup>(1)</sup> , Психотично разстройство <sup>(1)</sup> , Необичайно поведение <sup>(1)</sup> , Халюцинации <sup>(1)</sup> , Гняв <sup>(1)</sup> , Състояние на обърканост <sup>(1)</sup> , Емоционална нестабилност/промени в настроението, Тревожност	Извършено самоубийство <sup>(1)</sup> , Личностни нарушения, Абнормно мислене
<u>Нарушения на нервната система</u>	Сомнолентност Главоболие	Конвулсии, нарушение на равновесието, Замаяност, летаргия, тремор	Амнезия, Нарушение на паметта, Нарушена координация / атаксия, Парестезия <sup>(1)</sup> , Нарушение на вниманието	Хореоатетоза <sup>(1)</sup> , Дискинезия <sup>(1)</sup> , Хиперкинезия
<u>Нарушения на очите</u>			Диплопия, Замъглено виждане	
<u>Нарушения на ухото и</u>		Вертиго		



<u>лабиринта</u>				
<u>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</u>		Кашлица		
<u>Стомашно-чревни нарушения</u>		Болки в корема, Диария, Диспепсия, Повръщане, Гадене		Панкреатит <sup>(1)</sup>
<u>Хепатобилиарни нарушения</u>			Абнормни резултати при функционални чернодробни тестове <sup>(1)</sup>	Чернодробна недостатъчност <sup>(1)</sup> , Хепатит <sup>(1)</sup>
<u>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</u>		Обрив	Алопеция <sup>(1)</sup> , Екзема, Пруритус,	Токсична епидермална некролиза <sup>(1)</sup> , Синдром на Stevens-Johnson <sup>(1)</sup> , еритема мултиформе <sup>(1)</sup>
<u>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</u>			Мускулна слабост, миалгия	
<u>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</u>		Астения/умора		
<u>Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции</u>			Нараняване	
<sup>(1)</sup> Нежелани реакции добавени по време на постмаркетинговия опит.				
<sup>(2)</sup> Потискане на костния мозък е установено в някои от случаите.				

#### Описание на определени нежелани реакции

Рискът от анорексия е по-висок при съпътстващо приложение на топирамат с леветирацетам. В няколко случая с алопеция е било наблюдавано възстановяване след прекратяване употребата на леветирацетам.

#### Педиатрична популация

При пациенти на възраст от 1 месец до под 4 години, общо 190 пациенти са били лекувани с леветирацетам в плацебо контролирани и отворени разширени проучвания. Шестдесет (60) от тези пациенти са били лекувани с леветирацетам в плацебо контролирани проучвания. При пациенти на възраст 4-16 години, общо 645 пациенти са били лекувани с леветирацетам в плацебо контролирани и отворени разширени проучвания. В плацебо контролирани проучвания, 233 от тези пациенти са били лекувани с леветирацетам. В двете педиатрични

възрастови групи, тези данни са допълнени с постмаркетингов опит за употреба на леветирацетам.

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

Двойно сляпо, плацебо контролирано проучване за безопасност при деца с неинфериорен дизайн е оценило когнитивното и невропсихологично действие на леветирацетам при деца от 4 до 16-годишна възраст с парциални пристъпи. Установено е, че леветирацетам не се различава (не е по-лош) спрямо плацебо по отношение на промяната спрямо изходното ниво на Leiter-R внимание и памет (Leiter-R Attention and Memory), комбиниран скор за изследване на паметта (Memory Screen Composite) 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 (CBCL – *Achenbach* Child Behavior Checklist )]. 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.

## 4.9 Предозиране

### Симптоми

При предозиране с леветирацетам са били наблюдавани сомнолентност, възбуда, агресия, потиснати нива на съзнанието, респираторна депресия и кома.

### Лечение на предозиране

След остро предозиране трябва да се предприемат действия за изпразване на стомаха чрез стомашна промивка или чрез провокиране на повръщане. Няма специфичен антидот на леветирацетам. Лечението на предозиране трябва да бъде симптоматично и може да включва хемодиализа. Ефикасността на диализната екстракция е 60 % за леветирацетам и 74 % за главния метаболит.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антиепилептици, други антиепилептици, АТС код: N03AX14

Активното вещество леветирацетам е пирролидиново производно (S-енантиомер на  $\alpha$ -етил-2-оксо-1-пирролидин ацетат), химически несвързан със съществуващите активни вещества с антиепилептично действие.

## Механизъм на действие

Механизмът на действие на леветирацетам все още не е напълно изяснен, но той явно се отличава от механизмите на действие на останалите съвременни антиепилептични лекарствени продукти. *In vitro* и *in vivo* опитите са показали, че леветирацетам не променя основните характеристики на клетката, както и нормалната невротрансмисия. *In vitro* проучвания са показали, че леветирацетам въздейства върху интраневронните нива на  $\text{Ca}^{2+}$  чрез частично инхибиране на N-тип  $\text{Ca}^{2+}$  каналчета, както и чрез редуциране освобождаването на  $\text{Ca}^{2+}$  от интраневронните депа. В допълнение, той частично е намалил редукцията в потока в GABA- и глицин-зависимите каналчета, индуцирани от цинк и  $\beta$ -карболини. Нещо повече, в *in vitro* проучвания леветирацетам е демонстрирал 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 във везикулната фузия и невротрансмитерната екзоцитоза. Леветирацетам и неговите аналози показват изявен афинитет към свързване с намиращия се в синаптичните везикули протеин 2A, което от своя страна е във връзка с тяхното действие срещу пристъпите в аудиогенни модели на епилепсия при мишки. Тези резултати предполагат, че взаимодействието между леветирацетам и намиращия се в синаптичните везикули протеин 2A подпомага антиепилептичния механизъм на действие на лекарствения продукт.

## Фармакодинамични ефекти

Леветирацетам индуцира защита от гърчове в широк диапазон от животински модели с парциални или първично генерализирани припадъци, без да проявява проконвулсивен ефект. Главният метаболит не е активен.

Активността при двете състояния при хора е потвърдила широкия спектър на фармакологичния профил на леветирацетам.

## Клинична ефикасност и безопасност

*Допълващо лечение на парциални пристъпи със или без вторична генерализация при възрастни, деца и кърмачета над 1-месечна възраст с епилепсия*

При възрастни ефикасността на леветирацетам е била 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 лечение 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 бил 27,7 %, 31,6 % и 41,3 % при пациенти, които приемат 1 000, 2 000 или 3 000 mg леветирацетам и съответно 12,6 % за пациентите на плацебо.

## *Педиатрична популация*

При педиатрични пациенти (от 4 до 16 годишна възраст) ефикасността на леветирацетам е била доказана в двойно сляпо, плацебо контролирано проучване, включващо 198 пациенти и с продължителност на лечението 14 седмици. В това проучване пациентите са получавали леветирацетам като постоянна доза от 60 mg/kg телесно тегло /дневно (прием два пъти на ден). 44,6 % от пациентите, които приемат леветирацетам и 19,6 % от пациентите на плацебо са имали 50 % или по-високо понижаване на честотата на парциалните пристъпи за седмица спрямо изходното ниво. При продължително дългосрочно лечение 11,4 % от пациентите не са получавали пристъпи най-малко в продължение на 6 месеца и 7,2 % най-малко в продължение на 1 година.

При педиатрични пациенти (от 1 месец до 4-годишна възраст) ефикасността на леветирацетам е била установена в двойно сляпо, плацебо контролирано проучване, включващо 116 пациенти и с продължителност на лечение 5 дни. В това проучване на пациентите е била предписвана дневна доза от 20 mg/kg телесно тегло, 25 mg/kg телесно тегло, 40 mg/kg телесно тегло или 50 mg/kg телесно тегло перорален разтвор в зависимост от тяхната възраст. В това проучване е

била използвана доза от 20 mg/kg телесно тегло/дневно, титрирана до 40 mg/kg телесно тегло /дневно при кърмачета от един месец до 6 месеца и доза от 25 mg/kg телесно тегло/дневно, титрирана до 50 mg/kg телесно тегло/дневно при кърмачета и деца на възраст от 6 месеца до 4 години. Общата дневна доза е била прилагана два пъти дневно.

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

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

Ефикасността на леветирацетам като монотерапия е била установена в двойно сляпо, паралелно групово, неинфериорно сравнение с карбамазепин с контролирано освобождаване (CR) при 576 пациенти на 16-години или по-възрастни с новодиагностицирана или наскоро диагностицирана епилепсия. Пациентите е трябвало да бъдат единствено с непредизвикани парциални пристъпи или генерализирани клонично-тонични пристъпи. Пациентите са били определени по случаен начин да приемат карбамазепин CR 400 – 1 200 mg дневно или леветирацетам 1 000 – 3 000 mg дневно, като продължителността на лечение е била до 121 седмици в зависимост от отговора.

Липса на пристъпи в продължение на 6 месеца е била достигната при 73,0 % от пациентите на леветирацетам и при 72,8 % от пациентите приемали карбамазепин, като установената абсолютна разлика между двата вида лечение е била 0,2 % (95 % CI: -7,8 8,2). Повече от половината пациенти не са получавали пристъпи за период от 12 месеца (56,6 % и 58,5 % от пациентите на леветирацетам и карбамазепин CR съответно).

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

*Допълващо лечение на миоклонични пристъпи при възрастни и юноши над 12-годишна възраст с ювенилна миоклонична епилепсия*

Ефикасността на леветирацетам е била 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, които приемат леветирацетам и 23,3 % от пациентите на плацебо са били с поне 50 % понижение на дните през седмицата с миоклонични пристъпи. При продължително дългосрочно лечение 28,6 % от пациентите не са получавали миоклонични пристъпи най-малко в продължение на 6 месеца и 21,0 % най-малко в продължение на 1 година.

*Допълващо лечение на първично генерализирани тонично-клонични пристъпи при възрастни и юноши над 12-годишна възраст с идиопатична генерализирана епилепсия*

Ефикасността на леветирацетам е била доказана в едно 24 седмично двойно сляпо, плацебо контролирано проучване, включващо възрастни, юноши и ограничен брой деца с 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 големи припадъци след събуждане). В това проучване дозата

на леветирацетам е била 3 000 mg дневно при възрастни или 60 mg/kg при деца, приемана като две отделни дози.

72,2 % от пациентите в групата на леветирацетам и 45,2 % от пациентите в групата на плацебо са били с 50 % или по-голямо понижение на честотата на ПГТК пристъпи за седмица. При продължително дългосрочно лечение 47,7 % от пациентите не са получавали тонично-клонични пристъпи най-малко в продължение на 6 месеца и 31,5 % не са получавали тонично-клонични пристъпи най-малко в продължение на 1 година.

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

Леветирацетам има висока степен на разтворимост и проникване. Фармакокинетичният му профил е линеен с ниска интраиндивидуална и интериндивидуална вариабилност. Няма промяна в клирънса след многократно приложение. Няма данни за съществена вариабилност по отношение на пола, расата и циркадният ритъм. Фармакокинетичният профил е сравним при здрави доброволци и пациенти с епилепсия.

Поради пълната и линейна абсорбция, плазмените нива може да бъдат предвидени в зависимост от оралната доза леветирацетам изразени в mg/kg телесна маса. Ето защо не е необходим контрол на плазмените нива на леветирацетам.

При възрастни и деца е установена значима взаимовръзка между слюнчената и плазмената концентрация (съотношението слюнка/плазма по отношение на концентрацията варира от 1 до 1,7 при пероралната таблетна форма и 4 часа след прием 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<sub>max</sub>) се достигат 1,3 часа след приема. Стационарно състояние се достига след два дни при схема на прием 2 пъти дневно.

Пиковите концентрации (C<sub>max</sub>) са обичайно 31 µg/ml и 43 µg/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%). Обемът на разпределение на леветирацетам е приблизително 0,5 до 0,7 l/kg, което е близо до общия воден обем на организма.

#### Биотрансформация

Леветирацетам не се метаболизира екстензивно при хора. Главният път на метаболизъм (24% от дозата) е ензимна хидролиза на ацетамидната група. В образуването на първичния метаболит usb L057 не участват чернодробните цитохром P450 изоформи. Хидролизата на ацетамидната група е била установена в голям брой тъкани, включително кръвни клетки. Метаболитът usb L057 е фармакологично неактивен.

Установени са били и два второстепенни метаболита. Единият е бил получен 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 била 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 хора - цитохром P450 (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 и 1A2), глюкоронил 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* и *in vivo* данните за взаимодействия с перорални контрацептиви, дигоксин и варфарин са показали, че *in vivo* не се очаква значимо индуциране на ензими. Затова малко вероятно е взаимодействие на леветирацетам с други вещества.

### Елиминиране

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

Главният път на екскреция е чрез урината за средно 95 % от дозата (приблизително 93 % от приетата доза се отделят в рамките на 48 часа). 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.

Бъбречният клирънс на леветирацетам и scb 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. Отделянето на леветирацетам корелира с креатининовия клирънс.

### 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 леветирацетам на базата на креатининовия клирънс, при пациенти със средно до тежко бъбречно увреждане (вж. точка 4.2).

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

### Чернодробно увреждане

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

### Педиатрична популация

#### Деца (4 до 12-годишна възраст)

След перорално приложение на еднократна доза (20 mg/kg) при деца (6-12 години) с епилепсия, полуживотът на леветирацетам е бил 6,0 часа. Привидният коригиран към телесното тегло клирънс е бил 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 е абсорбирал бързо. Пикови плазмени концентрации са били наблюдавани 0,5 до 1 час след приема. Наблюдавано е линейно и пропорционално на дозата повишаване на пиковите плазмени концентрации и площта под кривата. Елиминационният полуживот е бил около 5 часа. Привидният телесен клирънс е бил 1,1 ml/min/kg.

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

След приложение на еднократна доза (20 mg/kg) на 100 mg/ml перорален разтвор при деца (от 1 месец до 4 години) с епилепсия, леветирацетам се е абсорбирал бързо, като пикови плазмени концентрации са били достигнати 1 час след приема. Фармакокинетичните резултати са показали, че полуживотът е по-кратък (5,3 часа) в сравнение с този при възрастни (7,2 часа), а привидният телесен клирънс е по-ускорен (1,5 ml/min/kg), в сравнение с този при възрастни (0,96 ml/min/kg).

В популационния фармакокинетичен анализ проведен при пациенти от 1-месечна до 16-годишна възраст, телесното тегло е било значимо свързано с привидния телесен клирънс (клирънсът се е повишил с повишаването на телесното тегло) и телесния обем на разпределение. Възрастта също е имала влияние върху двата параметъра. Този ефект е бил изразен при по-скоро кърмачетата и намалява при увеличение на възрастта, като става незначителен около 4-годишна възраст.

В двата популационни фармакокинетични анализа е било наблюдавано около 20 % увеличение на привидният телесен клирънс на леветирацетам когато е бил прилаган съвместно с ензим-индуциращите АЕЛ.

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

Предклиничните данни, съгласно общоприетите изследвания на безопасността, фармакологията, генотоксичността и карциногенността не са показали извънреден риск при човека.

Нежелани реакции, които не са били наблюдавани по време на клиничните проучвания, но са установени при плъхове и в по-малка степен при мишки, при нива на прилагане подобни на тези при човека и с възможна връзка с клиничната употреба са били чернодробните промени, показващи адаптивния отговор като увеличаване на теглото и центрилобуларна хипертрофия, мастна инфилтрация и повишени стойности на чернодробните ензими в плазмата.

Не са били наблюдавани нежелани ефекти върху мъжката и женската фертилност или репродуктивната способност при плъхове в дози до 1800 mg/kg/ден (x 6 MRHD на mg/m<sup>2</sup> или базата на експозицията) при родителите и F1 поколение.

Проведени са две ембрио-фетални развойни (ЕФР) проучвания при плъхове с дози от 400, 1200 и 3600 mg/kg/ден. При доза от 3600 mg/kg/ден в само едно от 2 ЕФР проучвания е имало слабо понижение на теглото на зародиша, свързано с гранично повишение на малформациите. Липсва ефект върху смъртността на ембрионите и липсва увеличение на честотата на малформациите. НННР (Ниво на ненаблюдавани нежелани реакции) е 3600 mg/kg/ден при бременни женски плъхове (x 12 максималната препоръчана дневна доза при хора МПДХ, на mg/m<sup>2</sup> база) и 1200 mg/kg/ден при зародишите.

Проведени четири ембрио-фетални развойни проучвания при зайци, покриващи дози от 200, 400, 800, 1200 и 1800 mg/kg/ден. Доза от 1800 mg/kg/ден е предизвикала забележима токсичност при майката и понижение на теглото на плода, свързано с повишен риск от плод със сърдечно-

съдови/скелетни аномалии. ННННР е < 200 mg/kg/ден при майката и 200 mg/kg/ден при плода (равно на МПДХ на mg/m<sup>2</sup> база).

Пери- и постнатално развойно проучване е проведено при плъхове с дози леветирацетам от 70, 350 и 1800 mg/kg/ден. ННННР е бил ≥ 1800 mg/kg/ден за F0 женски и за преживяемостта, растежа и развитието на F1 поколение до отбиването им (x 6 МПДХ на mg/m<sup>2</sup> база).

Неонаталните и ювенилни проучвания при животни (плъхове и кучета) не са показали нежелани ефекти по отношение на стандартното развитие или съзряване при дози до 1800 mg/kg/дневно (x 6 – x 17 МПДХ на mg/m<sup>2</sup> база).

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

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

#### Ядро на таблетката

Царевично нишесте

Повидон

Кроскармелоза натрий

Магнезиев стеарат

#### Филмово покритие

Хипромелоза 6 ср

Титанов диоксид (E171)

Макрогол 3350

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

### **6.3 Срок на годност**

3 години

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

### **6.5 Данни за опаковката**

Прозрачни PVC/PVdC – алуминиеви блистери. Опаковки от: 20, 30, 50, 60, 100, 120 и 200 филмирани таблетки и 50 x 1 филмирани таблетки в PVC/PVdC – алуминий перфорирани едnodозови блистери.

Не всички видове опаковки може да бъдат пуснати в продажба.

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

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

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Teva Pharma B.V.  
Computerweg 10  
3542 DR Utrecht



Нидерландия

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

EU/1/11/701/022

EU/1/11/701/023

EU/1/11/701/024

EU/1/11/701/025

EU/1/11/701/026

EU/1/11/701/027

EU/1/11/701/028

EU/1/11/701/032

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

Дата на първо разрешаване за употреба: 26 Август 2011

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

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

## **ПРИЛОЖЕНИЕ II**

- A. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕ ЗА ПРОИЗВОДСТВО, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

## **А. ПРИТЕЖАТЕЛИ НА РАЗРЕШЕНИЕ ЗА ПРОИЗВОДСТВО, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

### Име и адрес на производителите отговорни за освобождаване на партидите

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company  
Pallagi út 13  
HU-4042 Debrecen  
Унгария

TEVA UK Ltd  
Brampton Road  
Hampden Park  
Eastbourne  
East Sussex  
BN22 9AG  
Великобритания

TEVA Santé  
Rue Bellocier  
89107 Sens  
Франция

Teva Czech Industries s.r.o.  
Ostravska 29  
с.р. 305  
74770 Оржава-Комаров  
Чешка република

Teva Operations Poland Sp. z o.o.  
ul. Mogilska 80  
31-546 Krakow  
Полша

TEVA PHARMA, S.L.U.  
C/C, n. 4, Poligono Industrial Malpica  
50016 Zaragoza  
Испания

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

## **Б. УСЛОВИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

- **УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ПО ОТНОШЕНИЕ НА ДОСТАВКАТА И УПОТРЕБАТА, НАЛОЖЕНИ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Лекарствения продукт се отпуско по лекарско предписание.

- **УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ПО ОТНОШЕНИЕ НА БЕЗОПАСНАТА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Неприложимо

- **ДРУГИ УСЛОВИЯ**

*Система за лекарствена безопасност*

ПРУ трябва да осигури наличието на системата за лекарствена безопасност, както е представена в Модул 1.8.1 на Разрешението за употреба, която да функционира преди и докато продуктът е на пазара.

*ПДБ*

Цикълът за подаване на ПДБ трябва да следва цикъла за подаване на ПДБ на референтния продукт.

**ПРИЛОЖЕНИЕ III**  
**ОЗНАЧЕНИЯ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКАТА**

## **A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

Картонена кутия

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Levetiracetam Teva 250 mg филмирани таблетки  
levetiracetam

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО/АКТИВНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Всяка филмирана таблетка съдържа 250 mg леветирацетам.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Филмирани таблетки

20 филмирани таблетки  
30 филмирани таблетки  
50 филмирани таблетки  
50x1 филмирани таблетки  
60 филмирани таблетки  
100 филмирани таблетки  
120 филмирани таблетки  
200 филмирани таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ПЪТИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Поглъщайте таблетката цяла.  
За перорално приложение.

**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**

Teva Pharma B.V.  
Computerweg 10  
3542 DR Utrecht  
Нидерландия

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

EU/1/11/701/001 30 филмирани таблетки  
EU/1/11/701/002 50 филмирани таблетки  
EU/1/11/701/003 50x1 филмирани таблетки  
EU/1/11/701/004 60 филмирани таблетки  
EU/1/11/701/005 100 филмирани таблетки  
EU/1/11/701/006 120 филмирани таблетки  
EU/1/11/701/007 200 филмирани таблетки  
EU/1/11/701/029 20 филмирани таблетки

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарствен продукт по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Levetiracetam Teva 250 mg филмирани таблетки



**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Levetiracetam Teva 250 mg филмирани таблетки  
levetiracetam

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Teva Pharma B.V.

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт.№

**5. ДРУГО**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

Картонена кутия

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Levetiracetam Teva 500 mg филмирани таблетки  
levetiracetam

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО/АКТИВНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Всяка филмирана таблетка съдържа 500 mg леветирацетам.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Този лекарствен продукт съдържа оцветител тартразин Е 102 (за допълнителна информация прочетете листовката).

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Филмирани таблетки

20 филмирани таблетки  
30 филмирани таблетки  
50 филмирани таблетки  
50x1 филмирани таблетки  
60 филмирани таблетки  
100 филмирани таблетки  
120 филмирани таблетки  
200 филмирани таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ПЪТИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Поглъщайте таблетката цяла.  
За перорално приложение

**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**

Teva Pharma B.V.  
Computerweg 10  
3542 DR Utrecht  
Нидерландия

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

EU/1/11/701/008 30 филмирани таблетки  
EU/1/11/701/009 50 филмирани таблетки  
EU/1/11/701/010 50x1 филмирани таблетки  
EU/1/11/701/011 60 филмирани таблетки  
EU/1/11/701/012 100 филмирани таблетки  
EU/1/11/701/013 120 филмирани таблетки  
EU/1/11/701/014 200 филмирани таблетки  
EU/1/11/701/030 20 филмирани таблетки

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарствен продукт по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Levetiracetam Teva 500 mg филмирани таблетки

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Levetiracetam Teva 500 mg филмирани таблетки  
levetiracetam

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Teva Pharma B.V.

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт.№

**5. ДРУГО**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

Картонена кутия

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Levetiracetam Teva 750 mg филмирани таблетки  
levetiracetam

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО/АКТИВНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Всяка филмирана таблетка съдържа 750 mg леветирацетам.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Този лекарствен продукт съдържа оцветител сънсет жълто Е 110 (за допълнителна информация прочетете листовката).

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Филмирани таблетки

20 филмирани таблетки  
30 филмирани таблетки  
50 филмирани таблетки  
50x1 филмирани таблетки  
60 филмирани таблетки  
100 филмирани таблетки  
120 филмирани таблетки  
200 филмирани таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ПЪТИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Поглъщайте таблетката цяла.  
За перорално приложение.

**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**

Teva Pharma B.V.  
Computerweg 10  
3542 DR Utrecht  
Нидерландия

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

EU/1/11/701/015 30 филмирани таблетки  
EU/1/11/701/016 50 филмирани таблетки  
EU/1/11/701/017 50x1 филмирани таблетки  
EU/1/11/701/018 60 филмирани таблетки  
EU/1/11/701/019 100 филмирани таблетки  
EU/1/11/701/020 120 филмирани таблетки  
EU/1/11/701/021 200 филмирани таблетки  
EU/1/11/701/031 20 филмирани таблетки

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарствен продукт по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Levetiracetam Teva 750 mg филмирани таблетки

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Levetiracetam Teva 750 mg филмирани таблетки  
levetiracetam

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Teva Pharma B.V.

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт.№

**5. ДРУГО**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

Картонена кутия

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Levetiracetam Teva 1 000 mg филмирани таблетки  
levetiracetam

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО/АКТИВНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Всяка филмирана таблетка съдържа 1 000 mg леветирацетам.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Филмирани таблетки

20 филмирани таблетки  
30 филмирани таблетки  
50 филмирани таблетки  
50x1 филмирани таблетки  
60 филмирани таблетки  
100 филмирани таблетки  
120 филмирани таблетки  
200 филмирани таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ПЪТИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Поглъщайте таблетката цяла.  
За перорално приложение

**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**

Teva Pharma B.V.  
Computerweg 10  
3542 DR Utrecht  
Нидерландия

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

EU/1/11/701/022 30 филмирани таблетки  
EU/1/11/701/023 50 филмирани таблетки  
EU/1/11/701/024 50x1 филмирани таблетки  
EU/1/11/701/025 60 филмирани таблетки  
EU/1/11/701/026 100 филмирани таблетки  
EU/1/11/701/027 120 филмирани таблетки  
EU/1/11/701/028 200 филмирани таблетки  
EU/1/11/701/032 20 филмирани таблетки

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарствен продукт по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Levetiracetam Teva 1 000 mg филмирани таблетки

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Levetiracetam Teva 1 000 mg филмирани таблетки  
levetiracetam

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Teva Pharma B.V.

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт.№

**5. ДРУГО**

## **Б. ЛИСТОВКА**

## ЛИСТОВКА: ИНФОРМАЦИЯ ЗА ПОТРЕБИТЕЛЯ

### Levetiracetam Teva 250 mg филмирани таблетки levetiracetam (леветирацетам)

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство.**

- 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 от това, че техните симптоми са същите като Вашите.
- Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

**В тази листовка:**

1. Какво представлява Levetiracetam Teva и за какво се използва
2. Преди да приемете Levetiracetam Teva
3. Как да приемате Levetiracetam Teva
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Levetiracetam Teva
6. Допълнителна информация

#### **1. КАКВО ПРЕДСТАВЛЯВА LEVETIRACETAM TEVA И ЗА КАКВО СЕ ИЗПОЛЗВА**

Levetiracetam Teva е антиепилептично лекарство (лекарство използано за лечение на припадъци при епилепсия).

Levetiracetam Teva се използва:

- самостоятелно при пациенти над 16-годишна възраст с новодиагностицирана епилепсия за лечение на парциални пристъпи със или без вторична генерализация.
- като допълнение към други антиепилептични лекарства за лечение на:
  - парциални пристъпи със или без генерализация при пациенти над 1-месечна възраст
  - миоклонични пристъпи при пациенти над 12-годишна възраст с ювенилна миоклонична епилепсия
  - първично генерализирани тонично-клонични пристъпи при пациенти над 12-годишна възраст с идиопатична генерализирана епилепсия.

#### **2. ПРЕДИ ДА ПРИЕТЕ LEVETIRACETAM TEVA**

**Не приемайте Levetiracetam Teva**

- Ако сте алергични (свръхчувствителни) към леветирацетам или към някоя от останалите съставки на Levetiracetam Teva

**Обърнете специално внимание при употребата на Levetiracetam Teva**

- Ако имате бъбречни проблеми, следвайте указанията на Вашия лекар. Той/ тя може да прецени дали е необходима корекция на дозата.
- Ако забележите каквото и да е забавяне на растежа или неочаквана поява на признаци на пубертета при Вашето дете, моля обадете се на Вашия лекар.
- Ако забележите повишена тежест на пристъпите (напр. повишен брой), моля обадете се на Вашия лекар.

- Малък брой пациенти, които са лекувани с антиепилептични лекарства като Levetiracetam Teva са имали мисли да се самонаранят или да се самоубият. Ако имате каквито и да е прояви на депресия и/или мисли за самоубийство, моля обадете се на Вашия лекар.

#### **Прием на други лекарства**

Моля, информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате или наскоро сте приемали други лекарства, включително и такива отпускани без рецепта.

#### **Прием на Levetiracetam Teva с храни и напитки**

Levetiracetam Teva може да се приема със или без храна. Като предпазна мярка, не приемайте Levetiracetam Teva с алкохол.

#### **Бременност и кърмене**

Посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на което и да е лекарство. Ако сте бременна или мислите, че може би сте бременна, моля, информирайте Вашия лекар. Levetiracetam Teva не трябва да се използва по време на бременност, освен в случай на категорична необходимост. Потенциалният риск за Вашето неродено дете не е известен. Проучванията с леветирацетам при животни са показали нежелана репродуктивна токсичност, но в дози, които са значително по-високи от тези, от които се нуждаете, за да контролирате пристъпите си.

Не се препоръчва кърмене по време на лечението.

#### **Шофиране и работа с машини**

Levetiracetam Teva може да повлияе върху способността за шофиране и работа с машини, тъй като Levetiracetam Teva може да предизвика сънливост. Това е по-вероятно да се наблюдава 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.

### **3. КАК ДА ПРИЕМАТЕ LEVETIRACETAM TEVA**

Винаги приемайте Levetiracetam Teva точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар.

Levetiracetam Teva трябва да се приема два пъти дневно, сутрин и вечер в приблизително едно и също време на денонощието.

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

#### ***Монотерапия***

##### **Доза при възрастни и юноши (над 16-годишна възраст):**

Обичайна доза: между 1 000 и 3 000 mg дневно.

Когато първоначално започнете да приемате Levetiracetam Teva, Вашият лекар ще Ви предпише по-ниска доза, която трябва да приемате в продължение на 2 седмици, преди да Ви даде **най-ниската** обичайна доза.

*Например: ако дневната Ви доза е 1 000 mg, Вие трябва да приемате 2 таблетки сутрин и 2 таблетки вечер.*

#### ***Допълващо лечение***

##### **Дозировка при възрастни и юноши (12-17 години) с телесно тегло 50 kg или повече:**

Обичайна доза: между 1 000 и 3 000 mg дневно.

*Например: ако дневната Ви доза е 1 000 mg, Вие трябва да приемате 2 таблетки сутрин и 2 таблетки вечер.*

##### **Дозировка при кърмачета (6 до 23 месеца), деца (2 до 11 години) и юноши (12 до 17 години) с телесно тегло под 50 kg:**

Вашият лекар ще предпише най-подходящата лекарствена форма на леветирацетам според възрастта, телесното тегло и дозата.

Перорален разтвор е лекарствена форма най-подходяща за кърмачета и деца под 6-годишна възраст.

Обичайна доза: между 20 mg на kg телесна тегло и 60 mg на килограм телесна тегло всеки ден. *Например: ако обичайната доза е 20 mg на килограм телесна тегло всеки ден, трябва да дадете на Вашето дете с тегло 25 kg 1 таблетка сутрин и 1 таблетка вечер.*

#### **Дозировка при кърмачета (1 месец до под 6 месеца):**

За кърмачета на такава възраст е по-подходящо да се използва това лекарство под формата на перорален разтвор.

#### **Начин на приложение:**

Поглъщайте таблетките Levetiracetam Teva с достатъчно количество течност (напр. чаша вода).

#### **Продължителност на лечението:**

- Levetiracetam Teva се използва като хронично лечение. Вие трябва да продължите лечението с Levetiracetam Teva толкова дълго, колкото Ви е препоръчал Вашия лекар.
- Не спирайте лечението без преди това да сте се консултирали с Вашия лекар, тъй като това може да учести пристъпите. Ако Вашият лекар реши да прекрати лечението Ви с Levetiracetam Teva, той/тя ще Ви обяснят как постепенно да прекратите употребата на Levetiracetam Teva.

#### **Ако сте приели по-голяма доза Levetiracetam Teva от необходимата**

Възможните нежелани реакции при предозиране с Levetiracetam Teva са сънливост, тревожност, агресия, намалено внимание, потискане на дишането и кома.

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

#### **Ако сте пропуснали да приемете Levetiracetam Teva**

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

Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата таблетка.

#### **Ако сте спрели приема на Levetiracetam Teva**

При прекратяване на лечението, както и при другите антиепилептични лекарства, приема на Levetiracetam Teva трябва да се прекратява постепенно, с цел да се избегне учестяване на пристъпите.

Ако имате някакви допълнителни въпроси свързани с употребата на този продукт, моля попитайте Вашия лекар или фармацевт.

## **4. ВЪЗМОЖНИ НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ**

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

Уведомете Вашия лекар, в случай на поява на някоя от посочените реакции, която Ви безпокои:

Някои от нежеланите реакции като сънливост, умора и замаяност може да се срещат по-често в началото на лечението или при увеличаване на дозата. Тези реакции се очаква да намаляват с времето.

Честотата на възможните нежелани реакции изброени по-долу е била определена според следната конвенция:

Много чести (засягат повече от 1 пациент на 10)

Чести (засягат 1 до 10 пациенти на 100)  
Нечести (засягат 1 до 10 пациенти на 1 000)  
Редки (засягат 1 до 10 пациенти на 10 000)  
Много редки (засягат по-малко от 1 пациент на 10 000)  
С неизвестна честота (оценка на честотата не може да бъде направена от наличните данни)

#### **Много чести:**

- назофарингит;
- сомнолентност (сънливост), главоболие.

#### **Чести:**

- 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, тремор (неволно треперене);
- вертиго (чувство на световъртеж);
- кашлица;
- болки в корема, диария, диспепсия (смущение в храносмилането), повръщане, гадене;
- обрив;
- астения/ умора (изтощение).

#### **Нечести:**

- намален брой тромбоцити, намален брой левкоцити;
- намаляване на теллото, повишаване на теллото;
- опит за самоубийство и мисли за самоубийство, психични разстройства, необичайно поведение, халюцинации, гняв, обърканост, 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 виждане;
- отклонения от нормалните стойности в резултатите от изследване на черния дроб;
- косопад, екзема, пруритус;
- мускулна слабост, миалгия (болка в мускулите);
- нараняване.

#### **Редки:**

- инфекция;
- намален брой еритроцити и/или левкоцити;
- самоубийство, личностни нарушения (поведенчески проблеми), промяна в мисленето (забавено мислене, невъзможност за концентрация);
- неконтролирани мускулни спазми засягащи главата, тялото и крайниците, трудност при контролиране на движенията, хиперкинезия (повишена активност);
- панкреатит;
- чернодробна недостатъчност, хепатит;
- мехури по кожата, устата, очите и гениталната област, кожен обрив.

Ако някоя от нежеланите реакции стане сериозна или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

## **5. КАК ДА СЪХРАНЯВАТЕ LEVETIRACETAM TEVA**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте Levetiracetam Teva след срока на годност отбелязан върху картонената кутия и блистера, след “Годен до:”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Лекарствата не трябва да се изхвърлят в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да унищожите ненужните Ви лекарства. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

## **6. ДОПЪЛНИТЕЛНА ИНФОРМАЦИЯ**

### **Какво съдържа Levetiracetam Teva**

- Активното вещество е леветирацетам.
  - Една филмирана таблетка Levetiracetam Teva 250 mg съдържа 250 mg леветирацетам.
- Другите съставки са:
  - Ядро на таблетката: царевично нишесте, повидон, кроскармелоза натрий и магнезиев стеарат.
  - Филмово покритие: хипромелоза 6 ср, титанов диоксид (E171), макрогол 3350, брилянтно синьо FCF (E133) и индиготин (E132).

### **Как изглежда Levetiracetam Teva и какво съдържа опаковката**

Сини, продълговати филмирани таблетки с делителна черта и вдлъбнато релефно означение “9” от едната страна на чертата и “3” от другата страна. От другата страна на таблетката има вдлъбнато релефно означение “7285”.

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

Levetiracetam Teva се предлага в опаковки от 20, 30, 50, 60, 100, 120 и 200 филмирани таблетки и 50 x 1 филмирани таблетки в PVC/PVdC – алуминиеви перфорирани еднодозови блистери.

Не всички видове опаковки може да бъдат пуснати на пазара.

### **Притежател на разрешението за употреба и производител**

Притежател на разрешението за употреба:

Teva Pharma B.V.  
Computerweg 10  
3542 DR Utrecht  
Нидерландия

Производители:

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company  
Pallagi út 13  
Debrecen H-4042  
Унгария

TEVA UK Ltd.  
Brampton Road  
Hampden Park  
Eastbourne, East Sussex  
BN22 9AG UK  
Великобритания



TEVA Santé SA  
Rue Bellocier  
89107 Sens  
Франция

Teva Operations Poland Sp. z o.o.  
ul. Mogilska 80. 31-546  
Krakow  
Полша

Teva Czech Industries s.r.o.  
Ostravska 29, c.p. 305, 74770  
Орава-Комаров  
Чешка република

TEVA PHARMA, S.L.U.  
C/C, n. 4, Poligono Industrial Malpica  
50016 Zaragoza  
Испания

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

**België/Belgique/Belgien**

Teva Pharma Belgium N.V./S.A.  
Tel/Tél: +32 3 820 73 73

**Luxembourg/Luxemburg**

Teva Pharma Belgium S.A.  
Tél/Tel: +32 3 820 73 73

**България**

Тева Фармасютикълс България ЕООД  
Тел: +359 2 489 95 82

**Magyarország**

Teva Magyarország Zrt  
Tel.: +36 1 288 64 00

**Česká republika**

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.  
Tel: +420 251 007 111

**Malta**

Teva Ελλάς A.E.  
Tel: +30 210 72 79 099

**Danmark**

Teva Denmark A/S  
Tlf: +45 44 98 55 11

**Nederland**

Teva Nederland B.V.  
Tel: +31 (0) 800 0228400

**Deutschland**

Teva GmbH  
Tel: +49 731 402 08

**Norge**

Teva Norway AS  
Tlf: +47 66 77 55 90

**Eesti**

Teva Eesti esindus UAB Sicor Biotech  
Eesti filiaal  
Tel.: +372 6610801

**Österreich**

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH  
Tel.Nr.: +43/1/97007-0

**Ελλάδα**

Teva Ελλάς A.E.  
Τηλ: +30 210 72 79 099

**Polska**

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +(48) 22 345 93 00

**España**

Teva Pharma, S.L.U  
Tél: +(34) 91 387 32 80

**Portugal**

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda  
Tel: (351) 214 235 910

**France**

Teva Santé  
Tél: +(33) 1 55 91 7800

**Ireland**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
Tel: +353 (0)42 9395 892

**Ísland**

Teva UK Limited  
Sími: +(44) 1323 501 111.

**Italia**

Teva Italia S.r.l.  
Tel.: +39 028917981

**Κύπρος**

Teva Ελλάς Α.Ε.  
Τηλ: +30 210 72 79 099

**Latvija**

UAB Sicor Biotech filiāle Latvijā  
Tel: +371 67 784 980

**Lietuva**

UAB "Sicor Biotech"  
Tel: +370 5 266 02 03

**România**

Teva Pharmaceuticals S.R.L.  
Tel: +4021 230 65 24

**Slovenija**

Pliva Ljubljana d.o.o.  
Tel: +386 1 58 90 390

**Slovenská republika**

Teva Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.  
Tel: +(421) 2 5726 7911

**Suomi/Finland**

ratiopharm Oy  
puh./te. + 358 20 180 5900

**Sverige**

Teva Sweden AB  
Tel: +(46) 42 12 11 00

**United Kingdom**

Teva UK Limited  
Tel: +(44) 1323 501 111

**Дата на последно одобрение на листовката:**

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

## ЛИСТОВКА: ИНФОРМАЦИЯ ЗА ПОТРЕБИТЕЛЯ

### Levetiracetam Teva 500 mg филмирани таблетки levetiracetam (леветирацетам)

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство.**

- 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 от това, че техните симптоми са същите като Вашите.
- Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

**В тази листовка:**

1. Какво представлява Levetiracetam Teva и за какво се използва
2. Преди да приемете Levetiracetam Teva
3. Как да приемате Levetiracetam Teva
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Levetiracetam Teva
6. Допълнителна информация

#### **1. КАКВО ПРЕДСТАВЛЯВА LEVETIRACETAM TEVA И ЗА КАКВО СЕ ИЗПОЛЗВА**

Levetiracetam Teva е антиепилептично лекарство (лекарство използано за лечение на припадъци при епилепсия).

Levetiracetam Teva се използва:

- самостоятелно при пациенти над 16-годишна възраст с новодиагностицирана епилепсия за лечение на парциални пристъпи със или без вторична генерализация.
- като допълнение към други антиепилептични лекарства за лечение на:
  - парциални пристъпи със или без генерализация при пациенти над 1-месечна възраст
  - миоклонични пристъпи при пациенти над 12-годишна възраст с ювенилна миоклонична епилепсия
  - първично генерализирани тонично-клонични пристъпи при пациенти над 12-годишна възраст с идиопатична генерализирана епилепсия.

#### **2. ПРЕДИ ДА ПРИЕТЕ LEVETIRACETAM TEVA**

**Не приемайте Levetiracetam Teva**

- Ако сте алергични (свръхчувствителни) към леветирацетам или към някоя от останалите съставки на Levetiracetam Teva

**Обърнете специално внимание при употребата на Levetiracetam Teva**

- Ако имате бъбречни проблеми, следвайте указанията на Вашия лекар. Той/тя може да прецени дали е необходима корекция на дозата.
- Ако забележите каквото и да е забавяне на растежа или неочаквана поява на признаци на пубертета при Вашето дете, моля обадете се на Вашия лекар.
- Ако забележите повишена тежест на пристъпите (напр. повишен брой), моля обадете се на Вашия лекар.

- Малък брой пациенти, които са лекувани с антиепилептични лекарства като Levetiracetam Teva са имали мисли да се самонаранят или да се самоубият. Ако имате каквито и да е прояви на депресия и/или мисли за самоубийство, моля обадете се на Вашия лекар.

#### **Прием на други лекарства**

Моля, информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате или наскоро сте приемали други лекарства, включително и такива отпускани без рецепта.

#### **Прием на Levetiracetam Teva с храни и напитки**

Levetiracetam Teva може да се приема със или без храна. Като предпазна мярка, не приемайте Levetiracetam Teva с алкохол.

#### **Бременност и кърмене**

Посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на което и да е лекарство. Ако сте бременна или мислите, че може би сте бременна, моля, информирайте Вашия лекар. Levetiracetam Teva не трябва да се използва по време на бременност, освен в случай на категорична необходимост. Потенциалният риск за Вашето неродено дете не е известен. Проучванията с леветирацетам при животни са показали нежелана репродуктивна токсичност, но в дози, които са значително по-високи от тези, от които се нуждаете, за да контролирате пристъпите си.

Не се препоръчва кърмене по време на лечението.

#### **Шофиране и работа с машини**

Levetiracetam Teva може да повлияе върху способността за шофиране и работа с машини, тъй като Levetiracetam Teva може да предизвика сънливост. Това е по-вероятно да се наблюдава 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.

#### **Важна информация относно някои от съставките на Levetiracetam Teva**

Levetiracetam Teva съдържа оцветител тартразин (E102), който може да е причина за алергични реакции.

### **3. КАК ДА ПРИЕМАТЕ LEVETIRACETAM TEVA**

Винаги приемайте Levetiracetam Teva точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар.

Levetiracetam Teva трябва да се приема два пъти дневно, сутрин и вечер в приблизително едно и също време на денонощието.

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

#### ***Монотерапия***

#### **Доза при възрастни и юноши (над 16-годишна възраст):**

Обичайна доза: между 1 000 и 3 000 mg дневно.

Когато първоначално започнете да приемате Levetiracetam Teva, Вашият лекар ще Ви предпише по-ниска доза, която трябва да приемате в продължение на 2 седмици, преди да Ви даде **най-ниската** обичайна доза.

*Например: ако дневната Ви доза е 1 000 mg, Вие трябва да приемате 2 таблетки сутрин и 2 таблетки вечер.*

#### ***Допълващо лечение***

#### **Дозировка при възрастни и юноши (12-17 години) с телесно тегло 50 kg или повече:**

Обичайна доза: между 1 000 и 3 000 mg дневно.

*Например: ако дневната Ви доза е 1 000 mg, Вие трябва да приемате 2 таблетки сутрин и 2 таблетки вечер.*

**Дозировка при кърмачета (6 до 23 месеца), деца (2 до 11 години) и юноши (12 до 17 години) с телесно тегло под 50 kg:**

Вашият лекар ще предпише най-подходящата лекарствена форма на леветирацетам според възрастта, телесното тегло и дозата.

Перорален разтвор е лекарствена форма най-подходяща за кърмачета и деца под 6-годишна възраст.

Обичайна доза: между 20 mg на kg телесна тегло и 60 mg на килограм телесна тегло всеки ден.

**Дозировка при кърмачета (1 месец до под 6 месеца):**

За кърмачета на такава възраст е по-подходящо да се използва това лекарство под формата на перорален разтвор.

**Начин на приложение:**

Поглъщайте таблетките Levetiracetam Teva с достатъчно количество течност (напр. чаша вода).

**Продължителност на лечението:**

- Levetiracetam Teva се използва като хронично лечение. Вие трябва да продължите лечението с Levetiracetam Teva толкова дълго, колкото Ви е препоръчал Вашия лекар.
- Не спирайте лечението без преди това да сте се консултирали с Вашия лекар, тъй като това може да учести пристъпите. Ако Вашият лекар реши да прекрати лечението Ви с Levetiracetam Teva, той/тя ще Ви обяснят как постепенно да прекратите употребата на Levetiracetam Teva.

**Ако сте приели по-голяма доза Levetiracetam Teva от необходимата**

Възможните нежелани реакции при предозиране с Levetiracetam Teva са сънливост, тревожност, агресия, намалено внимание, потискане на дишането и кома.

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

**Ако сте пропуснали да приемете Levetiracetam Teva**

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

Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата таблетка.

**Ако сте спрели приема на Levetiracetam Teva**

При прекратяване на лечението, както и при другите антиепилептични лекарства, приема на Levetiracetam Teva трябва да се прекратява постепенно, с цел да се избегне учестяване на пристъпите.

Ако имате някакви допълнителни въпроси свързани с употребата на този продукт, моля попитайте Вашия лекар или фармацевт.

#### **4. ВЪЗМОЖНИ НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ**

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

Уведомете Вашия лекар, в случай на поява на някоя от посочените реакции, която Ви безпокои:

Някои от нежеланите реакции като сънливост, умора и замаяност може да се срещат по-често в началото на лечението или при увеличаване на дозата. Тези реакции се очаква да намаляват с времето.

Честотата на възможните нежелани реакции изброени по-долу е била определена според следната конвенция:

Много чести (засягат повече от 1 пациент на 10)

Чести (засягат 1 до 10 пациенти на 100)

Нечести (засягат 1 до 10 пациенти на 1 000)

Редки (засягат 1 до 10 пациенти на 10 000)

Много редки (засягат по-малко от 1 пациент на 10 000)

С неизвестна честота (оценка на честотата не може да бъде направена от наличните данни)

#### **Много чести:**

- назофарингит;
- сомнолентност (сънливост), главоболие.

#### **Чести:**

- 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, тремор (неволно треперене);
- вертиго (чувство на световъртеж);
- кашлица;
- болки в корема, диария, диспепсия (смущение в храносмилането), повръщане, гадене;
- обрив;
- астения/ умора (изтощение).

#### **Нечести:**

- намален брой тромбоцити, намален брой левкоцити;
- намаляване на теглото, повишаване на теглото;
- опит за самоубийство и мисли за самоубийство, психични разстройства, необичайно поведение, халюцинации, гняв, обърканост, 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 виждане;
- отклонения от нормалните стойности в резултатите от изследване на черния дроб;
- косопад, екзема, пруритус;
- мускулна слабост, миалгия (болка в мускулите);
- нараняване.

#### **Редки:**

- инфекция;
- намален брой еритроцити и/или левкоцити;
- самоубийство, личностни нарушения (поведенчески проблеми), промяна в мисленето (забавено мислене, невъзможност за концентрация);
- неконтролирани мускулни спазми засягащи главата, тялото и крайниците, трудност при контролиране на движенията, хиперкинезия (повишена активност);
- панкреатит;
- чернодробна недостатъчност, хепатит;
- мехури по кожата, устата, очите и гениталната област, кожен обрив.

Ако някоя от нежеланите реакции стане сериозна или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

## 5. КАК ДА СЪХРАНЯВАТЕ LEVETIRACETAM TEVA

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте Levetiracetam Teva след срока на годност отбелязан върху картонената кутия и блистера, след "Годен до:". Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Лекарствата не трябва да се изхвърлят в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да унищожите ненужните Ви лекарства. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

## 6. ДОПЪЛНИТЕЛНА ИНФОРМАЦИЯ

### Какво съдържа Levetiracetam Teva

- Активното вещество е леветирацетам.
  - Една филмирана таблетка Levetiracetam Teva 500 mg съдържа 500 mg леветирацетам.
- Другите съставки са:
  - Ядро на таблетката: царевично нишесте, повидон, кроскармелоза натрий и магнезиев стеарат.
  - Филмово покритие: хипромелоза 6 ср, титанов диоксид (E171), макрогол 3350, индиготин (E132), тартразин (E102) и железен оксид, жълт (E172).

### Как изглежда Levetiracetam Teva и какво съдържа опаковката

Жълти, продълговати филмирани таблетки с делителна черта и вдлъбнато релефно означение "9" от едната страна на чертата и "3" от другата страна. От другата страна на таблетката има вдлъбнато релефно означение "7286".

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

Levetiracetam Teva се предлага в опаковки от 20, 30, 50, 60, 100, 120 и 200 филмирани таблетки и 50 x 1 филмирани таблетки в PVC/PVdC – алуминиеви перфорирани еднодозови блистери.

Не всички видове опаковки може да бъдат пуснати на пазара.

### Притежател на разрешението за употреба и производител

Притежател на разрешението за употреба:

Teva Pharma B.V.  
Computerweg 10  
3542 DR Utrecht  
Нидерландия

Производители:

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company  
Pallagi út 13  
Debrecen H-4042  
Унгария

TEVA UK Ltd.  
Brampton Road

Hampden Park  
Eastbourne, East Sussex  
BN22 9AG UK  
Великобритания

TEVA Santé SA  
Rue Bellocier  
89107 Sens  
Франция

Teva Operations Poland Sp. z o.o.  
ul. Mogilska 80. 31-546  
Krakow  
Полша

Teva Czech Industries s.r.o.  
Ostravska 29, c.p. 305, 74770  
Орава-Комаров  
Чешка република

TEVA PHARMA, S.L.U.  
C/C, n. 4, Poligono Industrial Malpica  
50016 Zaragoza  
Испания

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

**België/Belgique/Belgien**

Teva Pharma Belgium N.V./S.A.  
Tel/Tél: +32 3 820 73 73

**Luxembourg/Luxemburg**

Teva Pharma Belgium S.A.  
Tél/Tel: +32 3 820 73 73

**България**

Тева Фармасютикълс България ЕООД  
Тел: +359 2 489 95 82

**Magyarország**

Teva Magyarország Zrt  
Tel.: +36 1 288 64 00

**Česká republika**

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.  
Tel: +420 251 007 111

**Malta**

Teva Ελλάς A.E.  
Tel: +30 210 72 79 099

**Danmark**

Teva Denmark A/S  
Tlf: +45 44 98 55 11

**Nederland**

Teva Nederland B.V.  
Tel: +31 (0) 800 0228400

**Deutschland**

Teva GmbH  
Tel: +49 731 402 08

**Norge**

Teva Norway AS  
Tlf: +47 66 77 55 90

**Eesti**

Teva Eesti esindus UAB Sicor Biotech  
Eesti filiaal  
Tel.: +372 6610801

**Österreich**

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH  
Tel.Nr.: +43/1/97007-0

**Ελλάδα**

Teva Ελλάς A.E.  
Τηλ: +30 210 72 79 099

**Polska**

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +(48) 22 345 93 00



**España**

Teva Pharma, S.L.U  
Tél: +(34) 91 387 32 80

**France**

Teva Santé  
Tél: +(33) 1 55 91 7800

**Ireland**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
Tel: +353 (0)42 9395 892

**Ísland**

Teva UK Limited  
Sími: +(44) 1323 501 111.

**Italia**

Teva Italia S.r.l.  
Tel.: +39 028917981

**Κύπρος**

Teva Ελλάς Α.Ε.  
Τηλ: +30 210 72 79 099

**Latvija**

UAB Sicor Biotech filiāle Latvijā  
Tel: +371 67 784 980

**Lietuva**

UAB "Sicor Biotech"  
Tel: +370 5 266 02 03

**Portugal**

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda  
Tel: (351) 214 235 910

**România**

Teva Pharmaceuticals S.R.L  
Tel: +4021 230 65 24

**Slovenija**

Pliva Ljubljana d.o.o.  
Tel: +386 1 58 90 390

**Slovenská republika**

Teva Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.  
Tel: +(421) 2 5726 7911

**Suomi/Finland**

ratiopharm Oy  
puh./te. + 358 20 180 5900

**Sverige**

Teva Sweden AB  
Tel: +(46) 42 12 11 00

**United Kingdom**

Teva UK Limited  
Tel: +(44) 1323 501 111

**Дата на последно одобрение на листовката:**

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

## ЛИСТОВКА: ИНФОРМАЦИЯ ЗА ПОТРЕБИТЕЛЯ

### Levetiracetam Teva 750 mg филмирани таблетки levetiracetam (леветирацетам)

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство.**

- 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 от това, че техните симптоми са същите като Вашите.
- Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

**В тази листовка:**

1. Какво представлява Levetiracetam Teva и за какво се използва
2. Преди да приемете Levetiracetam Teva
3. Как да приемате Levetiracetam Teva
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Levetiracetam Teva
6. Допълнителна информация

#### **1. КАКВО ПРЕДСТАВЛЯВА LEVETIRACETAM TEVA И ЗА КАКВО СЕ ИЗПОЛЗВА**

Levetiracetam Teva е антиепилептично лекарство (лекарство използано за лечение на припадъци при епилепсия).

Levetiracetam Teva се използва:

- самостоятелно при пациенти над 16-годишна възраст с новодиагностицирана епилепсия за лечение на парциални пристъпи със или без вторична генерализация.
- като допълнение към други антиепилептични лекарства за лечение на:
  - парциални пристъпи със или без генерализация при пациенти над 1-месечна възраст
  - миоклонични пристъпи при пациенти над 12-годишна възраст с ювенилна миоклонична епилепсия
  - първично генерализирани тонично-клонични пристъпи при пациенти над 12-годишна възраст с идиопатична генерализирана епилепсия.

#### **2. ПРЕДИ ДА ПРИЕТЕ LEVETIRACETAM TEVA**

**Не приемайте Levetiracetam Teva**

- Ако сте алергични (свръхчувствителни) към леветирацетам или към някоя от останалите съставки на Levetiracetam Teva

**Обърнете специално внимание при употребата на Levetiracetam Teva**

- Ако имате бъбречни проблеми, следвайте указанията на Вашия лекар. Той/тя може да прецени дали е необходима корекция на дозата.
- Ако забележите каквото и да е забавяне на растежа или неочаквана поява на признаци на пубертета при Вашето дете, моля обадете се на Вашия лекар.
- Ако забележите повишена тежест на пристъпите (напр. повишен брой), моля обадете се на Вашия лекар.

- Малък брой пациенти, които са лекувани с антиепилептични лекарства като Levetiracetam Teva са имали мисли да се самонаранят или да се самоубият. Ако имате каквито и да е прояви на депресия и/или мисли за самоубийство, моля обадете се на Вашия лекар.

#### **Прием на други лекарства**

Моля, информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате или наскоро сте приемали други лекарства, включително и такива отпускани без рецепта.

#### **Прием на Levetiracetam Teva с храни и напитки**

Levetiracetam Teva може да се приема със или без храна. Като предпазна мярка, не приемайте Levetiracetam Teva с алкохол.

#### **Бременност и кърмене**

Посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на което и да е лекарство. Ако сте бременна или мислите, че може би сте бременна, моля, информирайте Вашия лекар. Levetiracetam Teva не трябва да се използва по време на бременност, освен в случай на категорична необходимост. Потенциалният риск за Вашето неродено дете не е известен. Проучванията с леветирацетам при животни са показали нежелана репродуктивна токсичност, но в дози, които са значително по-високи от тези, от които се нуждаете, за да контролирате пристъпите си.

Не се препоръчва кърмене по време на лечението.

#### **Шофиране и работа с машини**

Levetiracetam Teva може да повлияе върху способността за шофиране и работа с машини, тъй като Levetiracetam Teva може да предизвика сънливост. Това е по-вероятно да се наблюдава 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.

#### **Важна информация относно някои от съставките на Levetiracetam Teva**

Levetiracetam Teva съдържа оцветител сънсет жълто (E110), който може да причини алергични реакции.

### **3. КАК ДА ПРИЕМАТЕ LEVETIRACETAM TEVA**

Винаги приемайте Levetiracetam Teva точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар.

Levetiracetam Teva трябва да се приема два пъти дневно, сутрин и вечер в приблизително едно и също време на денонощието.

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

#### ***Монотерапия***

#### **Доза при възрастни и юноши (над 16-годишна възраст):**

Обичайна доза: между 1 000 и 3 000 mg дневно.

Когато първоначално започнете да приемате Levetiracetam Teva, Вашият лекар ще Ви предпише по-ниска доза, която трябва да приемате в продължение на 2 седмици, преди да Ви даде **най-ниската** обичайна доза.

*Например: ако дневната Ви доза е 1 000 mg, Вие трябва да приемате 2 таблетки сутрин и 2 таблетки вечер.*

#### ***Допълващо лечение***

#### **Дозировка при възрастни и юноши (12-17 години) с телесно тегло 50 kg или повече:**

Обичайна доза: между 1 000 и 3 000 mg дневно.

*Например: ако дневната Ви доза е 1 000 mg, Вие трябва да приемате 2 таблетки сутрин и 2 таблетки вечер.*

**Дозировка при кърмачета (6 до 23 месеца), деца (2 до 11 години) и юноши (12 до 17 години) с телесно тегло под 50 kg:**

Вашият лекар ще предпише най-подходящата лекарствена форма на леветирацетам според възрастта, телесното тегло и дозата.

Перорален разтвор е лекарствена форма най-подходяща за кърмачета и деца под 6-годишна възраст.

Обичайна доза: между 20 mg на kg телесна тегло и 60 mg на килограм телесна тегло всеки ден.

**Дозировка при кърмачета (1 месец до под 6 месеца):**

За кърмачета на такава възраст е по-подходящо да се използва това лекарство под формата на перорален разтвор.

**Начин на приложение:**

Поглъщайте таблетките Levetiracetam Teva с достатъчно количество течност (напр. чаша вода).

**Продължителност на лечението:**

- Levetiracetam Teva се използва като хронично лечение. Вие трябва да продължите лечението с Levetiracetam Teva толкова дълго, колкото Ви е препоръчал Вашия лекар.
- Не спирайте лечението без преди това да сте се консултирали с Вашия лекар, тъй като това може да учести пристъпите. Ако Вашият лекар реши да прекрати лечението Ви с Levetiracetam Teva, той/тя ще Ви обяснят как постепенно да прекратите употребата на Levetiracetam Teva.

**Ако сте приели по-голяма доза Levetiracetam Teva от необходимата**

Възможните нежелани реакции при предозиране с Levetiracetam Teva са сънливост, тревожност, агресия, намалено внимание, потискане на дишането и кома.

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

**Ако сте пропуснали да приемете Levetiracetam Teva**

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

Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата таблетка.

**Ако сте спрели приема на Levetiracetam Teva**

При прекратяване на лечението, както и при другите антиепилептични лекарства, приема на Levetiracetam Teva трябва да се прекратява постепенно, с цел да се избегне учестяване на пристъпите.

Ако имате някакви допълнителни въпроси свързани с употребата на този продукт, моля попитайте Вашия лекар или фармацевт.

#### **4. ВЪЗМОЖНИ НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ**

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

Уведомете Вашия лекар, в случай на поява на някоя от посочените реакции, която Ви безпокои:

Някои от нежеланите реакции като сънливост, умора и замаяност може да се срещат по-често в началото на лечението или при увеличаване на дозата. Тези реакции се очаква да намаляват с времето.

Честотата на възможните нежелани реакции изброени по-долу е била определена според следната конвенция:

Много чести (засягат повече от 1 пациент на 10)

Чести (засягат 1 до 10 пациенти на 100)

Нечести (засягат 1 до 10 пациенти на 1 000)

Редки (засягат 1 до 10 пациенти на 10 000)

Много редки (засягат по-малко от 1 пациент на 10 000)

С неизвестна честота (оценка на честотата не може да бъде направена от наличните данни)

#### **Много чести:**

- назофарингит;
- сомнолентност (сънливост), главоболие.

#### **Чести:**

- 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, тремор (неволно треперене);
- вертиго (чувство на световъртеж);
- кашлица;
- болки в корема, диария, диспепсия (смущение в храносмилането), повръщане, гадене;
- обрив;
- астения/ умора (изтощение).

#### **Нечести:**

- намален брой тромбоцити, намален брой левкоцити;
- намаляване на теглото, повишаване на теглото;
- опит за самоубийство и мисли за самоубийство, психични разстройства, необичайно поведение, халюцинации, гняв, обърканост, 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 виждане;
- отклонения от нормалните стойности в резултатите от изследване на черния дроб;
- косопад, екзема, пруритус;
- мускулна слабост, миалгия (болка в мускулите);
- нараняване.

#### **Редки:**

- инфекция;
- намален брой еритроцити и/или левкоцити;
- самоубийство, личностни нарушения (поведенчески проблеми), промяна в мисленето (забавено мислене, невъзможност за концентрация);
- неконтролирани мускулни спазми засягащи главата, тялото и крайниците, трудност при контролиране на движенията, хиперкинезия (повишена активност);
- панкреатит;
- чернодробна недостатъчност, хепатит;
- мехури по кожата, устата, очите и гениталната област, кожен обрив.

Ако някоя от нежеланите реакции стане сериозна или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

## 5. КАК ДА СЪХРАНЯВАТЕ LEVETIRACETAM TEVA

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте Levetiracetam Teva след срока на годност отбелязан върху картонената кутия и блистера, след “Годен до:”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Лекарствата не трябва да се изхвърлят в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да унищожите ненужните Ви лекарства. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

## 6. ДОПЪЛНИТЕЛНА ИНФОРМАЦИЯ

### Какво съдържа Levetiracetam Teva

- Активното вещество е леветирацетам.
  - Една филмирана таблетка Levetiracetam Teva 750 mg съдържа 750 mg леветирацетам.
- Другите съставки са:
  - Ядро на таблетката: царевично нишесте, повидон, кроскармелоза натрий и магнезиев стеарат.
  - Филмово покритие: хипромелоза 6 ср, титанов диоксид (E171), макрогол 3350, железен оксид, жълтE172), железен оксид, червен (E172) и сънсет жълто FCF (E110).

### Как изглежда Levetiracetam Teva и какво съдържа опаковката

Оранжеви, продълговати филмирани таблетки с делителна черта и вдлъбнато релефно означение “9” от едната страна на чертата и “3” от другата страна. От другата страна на таблетката има вдлъбнато релефно означение “7287”.

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

Levetiracetam Teva се предлага в опаковки от 20, 30, 50, 60, 100, 120 и 200 филмирани таблетки и 50 x 1 филмирани таблетки в PVC/PVdC – алуминиеви перфорирани еднодозови блистери.

Не всички видове опаковки може да бъдат пуснати на пазара.

### Притежател на разрешението за употреба и производител

Притежател на разрешението за употреба:

Teva Pharma B.V.  
Computerweg 10  
3542 DR Utrecht  
Нидерландия

Производители:

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company  
Pallagi út 13  
Debrecen H-4042  
Унгария

TEVA UK Ltd.  
Brampton Road

Hampden Park  
Eastbourne, East Sussex  
BN22 9AG UK  
Великобритания

TEVA Santé SA  
Rue Bellocier  
89107 Sens  
Франция

Teva Operations Poland Sp. z o.o.  
ul. Mogilska 80. 31-546  
Krakow  
Полша

Teva Czech Industries s.r.o.  
Ostravska 29, c.p. 305, 74770  
Орава-Комаров  
Чешка република

TEVA PHARMA, S.L.U.  
C/C, n. 4, Poligono Industrial Malpica  
50016 Zaragoza  
Испания

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

**België/Belgique/Belgien**

Teva Pharma Belgium N.V./S.A.  
Tel/Tél: +32 3 820 73 73

**Luxembourg/Luxemburg**

Teva Pharma Belgium S.A.  
Tél/Tel: +32 3 820 73 73

**България**

Тева Фармасютикълс България ЕООД  
Тел: +359 2 489 95 82

**Magyarország**

Teva Magyarország Zrt  
Tel.: +36 1 288 64 00

**Česká republika**

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.  
Tel: +420 251 007 111

**Malta**

Teva Ελλάς A.E.  
Tel: +30 210 72 79 099

**Danmark**

Teva Denmark A/S  
Tlf: +45 44 98 55 11

**Nederland**

Teva Nederland B.V.  
Tel: +31 (0) 800 0228400

**Deutschland**

Teva GmbH  
Tel: +49 731 402 08

**Norge**

Teva Norway AS  
Tlf: +47 66 77 55 90

**Eesti**

Teva Eesti esindus UAB Sicor Biotech  
Eesti filiaal  
Tel.: +372 6610801

**Österreich**

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH  
Tel.Nr.: +43/1/97007-0

**Ελλάδα**

Teva Ελλάς A.E.  
Τηλ: +30 210 72 79 099

**Polska**

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +(48) 22 345 93 00

**España**

Teva Pharma, S.L.U  
Tél: +(34) 91 387 32 80

**France**

Teva Santé  
Tél: +(33) 1 55 91 7800

**Ireland**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
Tel: +353 (0)42 9395 892

**Ísland**

Teva UK Limited  
Sími: +(44) 1323 501 111.

**Italia**

Teva Italia S.r.l.  
Tel.: +39 028917981

**Κύπρος**

Teva Ελλάς Α.Ε.  
Τηλ: +30 210 72 79 099

**Latvija**

UAB Sicor Biotech filiāle Latvijā  
Tel: +371 67 784 980

**Lietuva**

UAB "Sicor Biotech"  
Tel: +370 5 266 02 03

**Portugal**

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda  
Tel: (351) 214 235 910

**România**

Teva Pharmaceuticals S.R.L  
Tel: +4021 230 65 24

**Slovenija**

Pliva Ljubljana d.o.o.  
Tel: +386 1 58 90 390

**Slovenská republika**

Teva Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.  
Tel: +(421) 2 5726 7911

**Suomi/Finland**

ratiopharm Oy  
puh./te. + 358 20 180 5900

**Sverige**

Teva Sweden AB  
Tel: +(46) 42 12 11 00

**United Kingdom**

Teva UK Limited  
Tel: +(44) 1323 501 111

**Дата на последно одобрение на листовката:**

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



## ЛИСТОВКА: ИНФОРМАЦИЯ ЗА ПОТРЕБИТЕЛЯ

### Levetiracetam Teva 1 000 mg филмирани таблетки levetiracetam (леветирацетам)

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство.**

- 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 от това, че техните симптоми са същите като Вашите.
- Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

**В тази листовка:**

1. Какво представлява Levetiracetam Teva и за какво се използва
2. Преди да приемете Levetiracetam Teva
3. Как да приемате Levetiracetam Teva
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Levetiracetam Teva
6. Допълнителна информация

#### **1. КАКВО ПРЕДСТАВЛЯВА LEVETIRACETAM TEVA И ЗА КАКВО СЕ ИЗПОЛЗВА**

Levetiracetam Teva е антиепилептично лекарство (лекарство използано за лечение на припадъци при епилепсия).

Levetiracetam Teva се използва:

- самостоятелно при пациенти над 16-годишна възраст с новодиагностицирана епилепсия за лечение на парциални пристъпи със или без вторична генерализация.
- като допълнение към други антиепилептични лекарства за лечение на:
  - парциални пристъпи със или без генерализация при пациенти над 1-месечна възраст
  - миоклонични пристъпи при пациенти над 12-годишна възраст с ювенилна миоклонична епилепсия
  - първично генерализирани тонично-клонични пристъпи при пациенти над 12-годишна възраст с идиопатична генерализирана епилепсия.

#### **2. ПРЕДИ ДА ПРИЕТЕ LEVETIRACETAM TEVA**

**Не приемайте Levetiracetam Teva**

- Ако сте алергични (свръхчувствителни) към леветирацетам или към някоя от останалите съставки на Levetiracetam Teva

**Обърнете специално внимание при употребата на Levetiracetam Teva**

- Ако имате бъбречни проблеми, следвайте указанията на Вашия лекар. Той/ тя може да прецени дали е необходима корекция на дозата.
- Ако забележите каквото и да е забавяне на растежа или неочаквана поява на признаци на пубертета при Вашето дете, моля обадете се на Вашия лекар.
- Ако забележите повишена тежест на пристъпите (напр. повишен брой), моля обадете се на Вашия лекар.

- Малък брой пациенти, които са лекувани с антиепилептични лекарства като Levetiracetam Teva са имали мисли да се самонаранят или да се самоубият. Ако имате каквито и да е прояви на депресия и/или мисли за самоубийство, моля обадете се на Вашия лекар.

#### **Прием на други лекарства**

Моля, информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате или наскоро сте приемали други лекарства, включително и такива отпускани без рецепта.

#### **Прием на Levetiracetam Teva с храни и напитки**

Levetiracetam Teva може да се приема със или без храна. Като предпазна мярка, не приемайте Levetiracetam Teva с алкохол.

#### **Бременност и кърмене**

Посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на което и да е лекарство. Ако сте бременна или мислите, че може би сте бременна, моля, информирайте Вашия лекар. Levetiracetam Teva не трябва да се използва по време на бременност, освен в случай на категорична необходимост. Потенциалният риск за Вашето неродено дете не е известен. Проучванията с леветирацетам при животни са показали нежелана репродуктивна токсичност, но в дози, които са значително по-високи от тези, от които се нуждаете, за да контролирате пристъпите си.

Не се препоръчва кърмене по време на лечението.

#### **Шофиране и работа с машини**

Levetiracetam Teva може да повлияе върху способността за шофиране и работа с машини, тъй като Levetiracetam Teva може да предизвика сънливост. Това е по-вероятно да се наблюдава 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.

### **3. КАК ДА ПРИЕМАТЕ LEVETIRACETAM TEVA**

Винаги приемайте Levetiracetam Teva точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар.

Levetiracetam Teva трябва да се приема два пъти дневно, сутрин и вечер в приблизително едно и също време на денонощието.

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

#### ***Монотерапия***

##### **Доза при възрастни и юноши (над 16-годишна възраст):**

Обичайна доза: между 1 000 и 3 000 mg дневно.

Когато първоначално започнете да приемате Levetiracetam Teva, Вашият лекар ще Ви предпише по-ниска доза, която трябва да приемате в продължение на 2 седмици, преди да Ви даде **най-ниската** обичайна доза.

*Например: ако дневната Ви доза е 1 000 mg, Вие трябва да приемате 2 таблетки сутрин и 2 таблетки вечер.*

#### ***Допълващо лечение***

##### **Дозировка при възрастни и юноши (12-17 години) с телесно тегло 50 kg или повече:**

Обичайна доза: между 1 000 и 3 000 mg дневно.

*Например: ако дневната Ви доза е 1 000 mg, Вие трябва да приемате 2 таблетки сутрин и 2 таблетки вечер.*

##### **Дозировка при кърмачета (6 до 23 месеца), деца (2 до 11 години) и юноши (12 до 17 години) с телесно тегло под 50 kg:**

Вашият лекар ще предпише най-подходящата лекарствена форма на леветирацетам според възрастта, телесното тегло и дозата.

Перорален разтвор е лекарствена форма най-подходяща за кърмачета и деца под 6-годишна възраст.

Обичайна доза: между 20 mg на kg телесна тегло и 60 mg на килограм телесна тегло всеки ден.

#### **Дозировка при кърмачета (1 месец до под 6 месеца):**

За кърмачета на такава възраст е по-подходящо да се използва това лекарство под формата на перорален разтвор.

#### **Начин на приложение:**

Поглъщайте таблетките Levetiracetam Teva с достатъчно количество течност (напр. чаша вода).

#### **Продължителност на лечението:**

- Levetiracetam Teva се използва като хронично лечение. Вие трябва да продължите лечението с Levetiracetam Teva толкова дълго, колкото Ви е препоръчал Вашия лекар.
- Не спирайте лечението без преди това да сте се консултирали с Вашия лекар, тъй като това може да учести пристъпите. Ако Вашият лекар реши да прекрати лечението Ви с Levetiracetam Teva, той/тя ще Ви обяснят как постепенно да прекратите употребата на Levetiracetam Teva.

#### **Ако сте приели по-голяма доза Levetiracetam Teva от необходимата**

Възможните нежелани реакции при предозиране с Levetiracetam Teva са сънливост, тревожност, агресия, намалено внимание, потискане на дишането и кома.

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

#### **Ако сте пропуснали да приемете Levetiracetam Teva**

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

Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата таблетка.

#### **Ако сте спрели приема на Levetiracetam Teva**

При прекратяване на лечението, както и при другите антиепилептични лекарства, приема на Levetiracetam Teva трябва да се прекратява постепенно, с цел да се избегне учестяване на пристъпите.

Ако имате някакви допълнителни въпроси свързани с употребата на този продукт, моля попитайте Вашия лекар или фармацевт.

## **4. ВЪЗМОЖНИ НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ**

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

Уведомете Вашия лекар, в случай на поява на някоя от посочените реакции, която Ви безпокои:

Някои от нежеланите реакции като сънливост, умора и замаяност може да се срещат по-често в началото на лечението или при увеличаване на дозата. Тези реакции се очаква да намаляват с времето.

Честотата на възможните нежелани реакции изброени по-долу е била определена според следната конвенция:

Много чести (засягат повече от 1 пациент на 10)

Чести (засягат 1 до 10 пациенти на 100)

Нечести (засягат 1 до 10 пациенти на 1 000)  
Редки (засягат 1 до 10 пациенти на 10 000)  
Много редки (засягат по-малко от 1 пациент на 10 000)  
С неизвестна честота (оценка на честотата не може да бъде направена от наличните данни)

**Много чести:**

- назофарингит;
- сомнолентност (сънливост), главоболие.

**Чести:**

- 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, тремор (неволно треперене);
- вертиго (чувство на световъртеж);
- кашлица;
- болки в корема, диария, диспепсия (смущение в храносмилането), повръщане, гадене;
- обрив;
- астения/ умора (изтощение).

**Нечести:**

- намален брой тромбоцити, намален брой левкоцити;
- намаляване на теллото, повишаване на теллото;
- опит за самоубийство и мисли за самоубийство, психични разстройства, необичайно поведение, халюцинации, гняв, обърканост, 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 виждане;
- отклонения от нормалните стойности в резултатите от изследване на черния дроб;
- косопад, екзема, пруритус;
- мускулна слабост, миалгия (болка в мускулите);
- нараняване.

**Редки:**

- инфекция;
- намален брой еритроцити и/или левкоцити;
- самоубийство, личностни нарушения (поведенчески проблеми), промяна в мисленето (забавено мислене, невъзможност за концентрация);
- неконтролирани мускулни спазми засягащи главата, тялото и крайниците, трудност при контролиране на движенията, хиперкинезия (повишена активност);
- панкреатит;
- чернодробна недостатъчност, хепатит;
- мехури по кожата, устата, очите и гениталната област, кожен обрив.

Ако някоя от нежеланите реакции стане сериозна или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

## 5. КАК ДА СЪХРАНЯВАТЕ LEVETIRACETAM TEVA

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте Levetiracetam Teva след срока на годност отбелязан върху картонената кутия и блистера, след “Годен до:”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Лекарствата не трябва да се изхвърлят в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да унищожите ненужните Ви лекарства. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

## 6. ДОПЪЛНИТЕЛНА ИНФОРМАЦИЯ

### Какво съдържа Levetiracetam Teva

- Активното вещество е леветирацетам.
  - Една филмирана таблетка Levetiracetam Teva 1 000 mg съдържа 1 000 mg леветирацетам.
- Другите съставки са:
  - Ядро на таблетката: царевично нишесте, повидон, кроскармелоза натрий и магнезиев стеарат.
  - Филмово покритие: хипромелоза 6 ср, титанов диоксид (E171) и макрогол 3350.

### Как изглежда Levetiracetam Teva и какво съдържа опаковката

Бели, продълговати филмирани таблетки с делителна черта и вдлъбнато релефно означение “9” от едната страна на чертата и “3” от другата страна. От другата страна на таблетката има вдлъбнато релефно означение “7493”.

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

Levetiracetam Teva се предлага в опаковки от 20, 30, 50, 60, 100, 120 и 200 филмирани таблетки и 50 x 1 филмирани таблетки в PVC/PVdC – алуминиеви перфорирани еднодозови блистери.

Не всички видове опаковки може да бъдат пуснати на пазара.

### Притежател на разрешението за употреба и производител

Притежател на разрешението за употреба:

Teva Pharma B.V.  
Computerweg 10  
3542 DR Utrecht  
Нидерландия

Производители:

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company  
Pallagi út 13  
Debrecen H-4042  
Унгария

TEVA UK Ltd.  
Brampton Road  
Hampden Park  
Eastbourne, East Sussex  
BN22 9AG UK  
Великобритания

TEVA Santé SA  
Rue Bellocier

89107 Sens  
Франция

Teva Operations Poland Sp. z o.o.  
ul. Mogilska 80. 31-546  
Krakow  
Полша

Teva Czech Industries s.r.o.  
Ostravska 29, c.p. 305, 74770  
Opava-Komarov  
Чешка република

TEVA PHARMA, S.L.U.  
C/C, n. 4, Poligono Industrial Malpica  
50016 Zaragoza  
Испания

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

**België/Belgique/Belgien**

Teva Pharma Belgium N.V./S.A.  
Tel/Tél: +32 3 820 73 73

**Luxembourg/Luxemburg**

Teva Pharma Belgium S.A.  
Tél/Tel: +32 3 820 73 73

**България**

Тева Фармасютикълс България ЕООД  
Тел: +359 2 489 95 82

**Magyarország**

Teva Magyarország Zrt  
Tel.: +36 1 288 64 00

**Česká republika**

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.  
Tel: +420 251 007 111

**Malta**

Teva Ελλάς A.E.  
Tel: +30 210 72 79 099

**Danmark**

Teva Denmark A/S  
Tlf: +45 44 98 55 11

**Nederland**

Teva Nederland B.V.  
Tel: +31 (0) 800 0228400

**Deutschland**

Teva GmbH  
Tel: +49 731 402 08

**Norge**

Teva Norway AS  
Tlf: +47 66 77 55 90

**Eesti**

Teva Eesti esindus UAB Sicor Biotech  
Eesti filiaal  
Tel.: +372 6610801

**Österreich**

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH  
Tel.Nr.: +43/1/97007-0

**Ελλάδα**

Teva Ελλάς A.E.  
Τηλ: +30 210 72 79 099

**Polska**

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +(48) 22 345 93 00

**España**

Teva Pharma, S.L.U  
Tél: +(34) 91 387 32 80

**Portugal**

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda  
Tel: (351) 214 235 910

**France**

Teva Santé

**România**

Teva Pharmaceuticals S.R.L

Tél: +(33) 1 55 91 7800

Tel: +4021 230 65 24

**Ireland**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
Tel: +353 (0)42 9395 892

**Slovenija**

Pliva Ljubljana d.o.o.  
Tel: +386 1 58 90 390

**Ísland**

Teva UK Limited  
Sími: +(44) 1323 501 111.

**Slovenská republika**

Teva Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.  
Tel: +(421) 2 5726 7911

**Italia**

Teva Italia S.r.l.  
Tel.: +39 028917981

**Suomi/Finland**

ratiopharm Oy  
puh./te. + 358 20 180 5900

**Κύπρος**

Teva Ελλάς Α.Ε.  
Τηλ: +30 210 72 79 099

**Sverige**

Teva Sweden AB  
Tel: +(46) 42 12 11 00

**Latvija**

UAB Sicor Biotech filiāle Latvijā  
Tel: +371 67 784 980

**United Kingdom**

Teva UK Limited  
Tel: +(44) 1323 501 111

**Lietuva**

UAB "Sicor Biotech"  
Tel: +370 5 266 02 03

**Дата на последно одобрение на листовката:**

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