

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Леветирацетам Teva 250 mg филмирани таблетки
Леветирацетам Teva 500 mg филмирани таблетки
Леветирацетам Teva 750 mg филмирани таблетки
Леветирацетам Teva 1000 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Леветирацетам Teva 250 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 250 mg леветирацетам (*levetiracetam*).

Леветирацетам Teva 500 mg филмирани таблетки

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

Помощни вещества с известно действие: Всяка филмирана таблетка съдържа 0,06 mg оцветител тартразин (E102).

Леветирацетам Teva 750 mg филмирани таблетки

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

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

Леветирацетам Teva 1000 mg филмирани таблетки

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

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Леветирацетам Teva 250 mg филмирани таблетки

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 гълтане, а не за разделяне на равни дози.

Леветирацетам Teva 500 mg филмирани таблетки

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 гълтане, а не за разделяне на равни дози.

Леветирацетам Teva 750 mg филмирани таблетки

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 гълтане, а не за разделяне на равни дози.

Леветирацетам Teva 1000 mg филмирани таблетки

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 гълтане, а не за разделяне на равни дози.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

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

Леветирацетам Teva е показан за допълващо лечение на:

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

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Парциални пристъпи

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

Всички показания

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

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

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

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

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

Спиране на лечението

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

Специални популации

Старческа възраст (65 години и по-възрастни)

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

Бъбречно увреждане

Дневната доза трябва да се индивидуализира в зависимост бъбречната функция.

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

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

Като 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 с нарушена бъбречна функция:

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

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

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

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

CL_{CR} в ml/min/1,73 m² може да бъде определен от изчисляването на серумния креатинин (mg/dl), за по-малки юноши, деца и кърмачета с помощта на следната формула (формула на Schwarz):

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

$k_s = 0,45$ при кърмачета до 1-годишна възраст; $k_s = 0,55$ при деца под 13 години и девойки;
 $k_s = 0,7$ при юноши от мъжки пол

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

Група	Креатининов клирънс (ml/min/1,73 m ²)	Доза и честота на дозиране ⁽¹⁾	
		Кърмачета от 1 до 6 месеца	Кърмачета от 6 до 23 месеца, деца и юноши с 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 ^{(2) (4)}	10 до 20 mg/kg веднъж дневно ^{(3) (5)}

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

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

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

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

⁽⁵⁾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 дадат реална представа за бъбречната недостатъчност. По тази причина при креатининов клирънс < 60 ml/min/1,73m² се препоръчва 50% намаление на дневната поддържаща доза.

Педиатрична популация

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

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

Монотерапия

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

Липсват данни.

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

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

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

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

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

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

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

Допълващо лечение при кърмачета на възраст от 1 до 6 месеца

При кърмачета се прилага под формата на перорален разтвор.

Начин на приложение

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

4.3 Противопоказания

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

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Бъбречно увреждане

Прилагането на леветирацетам при пациенти с бъбречно увреждане може да изисква адаптиране на дозата. При пациенти с тежко нарушение на чернодробна функция се препоръчва оценка на бъбречната функция, преди определяне на дозата (вж. точка 4.2).

Остра бъбречна недостатъчност

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

Кръвна картина

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

Самоубийство

При пациенти, лекувани с антиепилептични лекарства (включително леветирацетам) са съобщавани самоубийство, опит за самоубийство, суицидна идеация и поведение. Мета-анализ на рандомизирани, плацебо-контролирани изпитвания на антиепилептични лекарства

продукти показва малък, но повишен риск от поява на суицидни мисли и поведение. Механизмът за поява на този риск е неизвестен.

Затова пациентите трябва да бъдат проследявани за признаци на депресия и/или суицидна идеация 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.

Абнормно и агресивно поведение

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

Влошаване на пристъпите

Както се наблюдава и при другите видове антиепилептични лекарства, и при леветирацетам в редки случаи може да се засили честотата или тежестта на пристъпите. Този парадоксален ефект се съобщава обикновено през първия месец след започване или след увеличаване на дозата на леветирацетам и е обратим при прекратяване на приема или намаляване на дозата на лекарството. Пациентите трябва да бъдат посъветвани незабавно да се консултират със своя лекар в случай на влошаване на епилепсията. Например се съобщава за липса на ефикасност или влошаване на пристъпите при пациенти с епилепсия, свързана с мутации на алфа субединица 8 на волтаж-зависимите натриеви канали (sodium voltage-gated channel alpha subunit 8, SCN8A).

Удължаване на QT-интервала в електрокардиограмата

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

Педиатрична популация

Таблетната форма не е подходяща за 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.

Помощни вещества

Натрий

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

Леветирацетам Teva 500 mg филмирани таблетки

Тартразин

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

Леветирацетам Teva 750 mg филмирани таблетки

Сънсет жълто

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 клинични проучвания при възрастни, преди пускане в продажба показват, че леветирацетам не повлиява серумните концентрации на съществуващите антиепилептични лекарствени продукти (фенитоин, карбамазепин, валпроева киселина, фенobarбитал, 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. Въпреки това, концентрацията на този метаболит остава ниска.

Метотрексат

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

Орални контрацептиви и други фармакокинетични взаимодействия

Леветирацетам 1 000 mg дневно не е оказал влияние върху фармакокинетиката на оралните контрацептиви (етинилестрадиол и левоноргестрел); ендокринните параметри (лутеинизиращ хормон и прогестерон) не се променят. Леветирацетам 2 000 mg не е оказал влияние върху фармакокинетиката на дигоксин и варфарин; протромбиновото време не е било променено. Едновременното приемане с дигоксин, орални контрацептиви и варфарин не повлиява фармакокинетиката на леветирацетам.

Слабителни

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

Храна и алкохол

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

Липсват данни за взаимодействие на леветирацетам с алкохол.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

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

Бременност

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

Леветирацетам може да се прилага по време на бременност, ако след внимателна оценка се счете, че е клинично необходимо. В такъв случай се препоръчва най-ниската ефективна доза. Физиологичните промени по време на бременността може да повлияят концентрацията на леветирацетам. По време на бременността се наблюдава понижаване на плазмените концентрации на леветирацетам. Понижаването е по-изразено през третия триместър (до 60% от изходното ниво преди бременността). Затова на бременни жени трябва да се осигурят подходящи медицински грижи.

Кърмене

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

Фертилитет

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

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Леветирацетам повлиява в малка или в умерена степен 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

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

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

СОК по MedDRA	Категории по честота				
	Много чести	Чести	Нечести	Редки	Много редки
<u>Инфекции и инфестации</u>	Назофарингити			Инфекции	
<u>Нарушения на кръвта и лимфната система</u>			Тромбоцитопения, левкопения	Панцитопения, неутропения, агранулоцитоза	
<u>Нарушения на имунната система</u>				Лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS) ⁽¹⁾ , свръхчувствителност (включително ангиоедем и анафилаксия)	
<u>Нарушения на метаболизма и храненето</u>		Анорексия	Намаляване на теллото, повишаване на теллото	Хипонатриемия	
<u>Психични нарушения</u>		Депресия, враждебност/агресивност, безпокойство безсъние, нервност/раздразни-	Опит за самоубийство, суицидна идеация, психотично разстройство, необичайно поведение, халюцинации, гняв, състояние на	Извършено самоубийство, личностни нарушения, абнормно мислене, делириум	обсесивно-компулсивно разстройство ⁽²⁾

		телност	обърканост, паническа атака, емоционална нестабилност/пр омени в настроението тре вжност		
<u>Нарушения на нервната система</u>	Сомнолент- ност, главоболие	Конвулсии , нарушение на равнове- сието, замаяност, летаргия, тремор	Амнезия, нарушение на паметта, нарушена координация / атаксия, парестезия, нарушение на вниманието	Хореоатетоза , дискинезия, хиперкинезия, нарушение на походката, енцефалопатия, влошаване на пристъпите, невролептичен малигнен синдром ⁽³⁾	
<u>Нарушения на очите</u>			Диплопия, замъглено виждане		
<u>Нарушения на ухото и лабиринта</u>		Вертиго			
<u>Сърдечни нарушения</u>				Удължен QT- интервал в електрокардио- грамата	
<u>Респираторни, гърдни и медиастинални нарушения</u>		Кашлица			
<u>Стомашно-чревни нарушения</u>		Болки в корема, диария, диспепсия, повръщане , гадене		Панкреатит ⁽¹⁾	
<u>Хепатобилиарни нарушения</u>			Абнормни результати при функционални чернодробни тестове	Чернодробна недостатъчност, хепатит	
<u>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</u>				остра бъбречна недостатъчност	
<u>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</u>		Обрив	Алоpecia, екзема, пруритус,	Токсична епидермална некролиза, синдром на Stevens-Johnson, еритема мултиформе	
<u>Нарушения на мускулно- скелетната</u>			Мускулна слабост, миалгия	рабдомиолиза и повишена креатин фосфокиназа в	

<u>система и соединителната тъкан</u>				кръвта ⁽³⁾	
<u>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</u>		Астения/у мора			
<u>Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции</u>			Нараняване		

⁽¹⁾ Вж. описанието на избрани нежелани реакции.

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

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

Описание на определени нежелани реакции

Мултиорганни реакции на свръхчувствителност

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

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

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

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

Педиатрична популация

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

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

Профилът на нежеланите реакции на леветирацетам е по принцип подобен при различните възрастови групи и в рамките на одобрените показания, свързани с епилепсията. Безопасността

при педиатрични пациенти в плацебо-контролирани клинични проучвания 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 неинфекциозен 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.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Симптоми

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

Мерки при предозиране

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

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

Активното вещество леветирацетам е пирролидоново производно (S-енантиомер на α -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. *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 намалява редукцията в потока в GABA- и глицин-зависимите каналчета, индуцирани от цинк и β -карболини. Нещо повече, в *in vitro* проучвания леветирацетам демонстрира свързване към специфични места в мозъчната тъкан на гризачи. Това място на свързване е намиращия се в синаптичните везикули протеин 2A, за който се смята, че участва във везикулната фузия и невротрансмитерната екзоцитоза. Леветирацетам и неговите аналози показват изявен афинитет към свързване с намиращия се в синаптичните везикули протеин 2A, което от своя страна е във връзка с тяхното действие срещу пристъпите в аудиогенни модели на епилепсия при мишки. Тези резултати предполагат, че взаимодействието между леветирацетам и намиращия се в синаптичните везикули протеин 2A подпомага антиепилептичния механизъм на действие на лекарствения продукт.

Фармакодинамични ефекти

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

Клинична ефикасност и безопасност

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

При възрастни ефикасността на леветирацетам е доказана в 3 двойно слепи, плацебо-контролирани проучвания с 1 000 mg, 2 000 mg или 3 000 mg/ден прилагани като 2 отделни дози с продължителност на 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 доказана в двойно слепо, плацебо-контролирано проучване, включващо 198 пациенти и с продължителност на лечението 14 седмици. В това проучване пациентите, получавали леветирацетам като постоянна доза от 60 mg/kg 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 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 нивото на отговор (процентът пациенти с ≥ 50 % понижение 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.

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

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

Ефикасността на леветирацетам като монотерапия е установена в двойно сляпо, паралелно групово, неинфериорно сравнение с карбамазепин с контролирано освобождаване (CR) при 576 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 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 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 циркадния 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 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 uscb L057 не участват чернодробните цитохром P450 изоформи. Хидролизата на ацетамидната група е била установена в голям брой тъкани, включително кръвни клетки. Метаболитът uscb L057 е фармакологично неактивен.

Установени са също и два второстепенни метаболита. Единият е бил получен от хидроксилането (1,6 % от дозата), а другият от отварянето на пиролидоновия пръстен (0,9 % от дозата).

Другите неидентифицирани компоненти са само 0,6 % от дозата.

In vivo не е 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), глюкуронил трансферазата (UGT1A1 и UGT1A6) и епоксид хидроксилазната активност. В допълнение, леветирацетам не въздейства *in vitro* върху глюкуронирането на валпроева киселина.

В култури от човешки хепатоцити леветирацетам оказва слаб или никакъв ефект върху CYP1A2, SULT1E1 или UGT1A1. Леветирацетам слабо индуцира CYP2B6 и CYP3A4. *In vitro* 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 ± 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 краен стадий на бъбречна недостатъчност с анурия, полуживотът е приблизително 25 и 3,1 часа съответно през интердиализния и интрадиализния период. По време на обичайната 4-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 приемане на единична 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 абсорбира 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. Полуживотът е 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 абсорбира бързо, като пикови плазмени концентрации са били достигнати 1 час след приема. Фармакокинетичните резултати показват, че полуживотът е по-кратък (5,3 часа) в сравнение с този при възрастни (7,2 часа), а привидният телесен клирънс е по-ускорен (1,5 ml/min/kg), в сравнение с този при възрастни (0,96 ml/min/kg).

В 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 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 антиепилептични лекарства.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, генотоксичност и карциногенен потенциал. Нежелани 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 наблюдавани нежелани реакции върху мъжката и женската фертилност или репродуктивната способност при плъхове в дози до 1 800 mg/kg/ден (x 6 MRHD на mg/m² или базата на експозицията) при родителите и F1 поколение.

Проведени са две ембрио-фетални развойни (ЕФР) проучвания при плъхове с дози от 400, 1 200 и 3 600 mg/kg/ден. При доза от 3 600 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. NOAEL (No Observed Adverse Effect Level, Ниво, при което не се наблюдават нежелани реакции) е 3 600 mg/kg/ден при бременни женски плъхове (x 12 максималната препоръчана дневна доза при хора МПДХ, на mg/m² база) и 1 200 mg/kg/ден при зародишите.

Проведени са четири ембрио-фетални развойни проучвания при зайци, покриващи дози от 200, 400, 800, 1200 и 1 800 mg/kg/ден. Доза от 1 800 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. NOAEL е < 200 mg/kg/ден при майката и 200 mg/kg/ден при плода (равно на МПДХ на mg/m² база).

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

Проучвания на развитието в неонатална и млада възраст при животни (плъхове и кучета) не са показали нежелани ефекти по отношение на стандартното развитие или съзряване при дози до 1 800 mg/kg/дневно (x 6 – x 17 МПДХ на mg/m² база).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Царевично нишесте

Повидон

Кроскармелоза натрий

Магнезиев стеарат

Филмово покритие

Леветирацетам Teva 250 mg филмирани таблетки

Хипромелоза 6 ср, титанов диоксид (E171), макрогол 3350, брилянтно синьо FCF (E133), индиготин (E132)

Леветирацетам Teva 500 mg филмирани таблетки

Хипромелоза 6 ср, титанов диоксид (E171), макрогол 3350, индиготин (E132), тартразин (E102), жълт железен оксид (E172)

Леветирацетам Teva 750 mg филмирани таблетки

Хипромелоза 6 ср, титанов диоксид (E171), макрогол 3350, жълт железен оксид (E172), червен железен оксид (E172), сънсет жълто FCF (E110)

Леветирацетам Teva 1000 mg филмирани таблетки

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 Вид и съдържание на 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 – алуминиеви перфорирани еднородни блистери.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Нидерландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Леветирацетам Teva 250 mg филмирани таблетки

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

Леветирацетам Teva 500 mg филмирани таблетки

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

Леветирацетам Teva 750 mg филмирани таблетки

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

Леветирацетам Teva 1000 mg филмирани таблетки

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: 26 август 2011 г.
Дата на последно подновяване: 15 юли 2016 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

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

ПРИЛОЖЕНИЕ II

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

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

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

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

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

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

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

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Нидерландия

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

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарствения продукт се отпуско по лекарско предписание.

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• Периодични актуализирани доклади за безопасност

Изискванията за подаване на периодични актуализирани доклади за безопасност за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

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

• План за управление на риска (ПУР)

Неприложимо.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКАТА

А. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Картонена кутия

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Леветирацетам Teva 250 mg филмирани таблетки
леветирацетам

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

Всяка филмирана таблетка съдържа 250 mg леветирацетам.

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

Филмирана таблетка

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

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

Преди употреба прочетете листовката.
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 B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
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 филмирана таблетка
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

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Леветирацетам Teva 250 mg филмирани таблетки

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Леветирацетам Teva 250 mg филмирани таблетки
леветирацетам

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Teva B.V.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт.№

5. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Картонена кутия

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Леветирацетам Teva 500 mg филмирани таблетки
леветирацетам

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

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

Филмирана таблетка

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

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

Преди употреба прочетете листовката.
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 B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
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 филмирана таблетка
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

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Леветирацетам Teva 500 mg филмирани таблетки

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:

SN:

NN:

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Леветирацетам Teva 500 mg филмирани таблетки
леветирацетам

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Teva B.V.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт.№

5. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Картонена кутия

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Леветирацетам Teva 750 mg филмирани таблетки
леветирацетам

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

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

Филмирана таблетка

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

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

Преди употреба прочетете листовката.
За перорално приложение.

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

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

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

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

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

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
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 филмирана таблетка
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

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Леветирацетам Teva 750 mg филмирани таблетки

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:

SN:

NN:

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Леветирацетам Teva 750 mg филмирани таблетки
леветирацетам

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Teva B.V.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт.№

5. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Картонена кутия

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Леветирацетам Teva 1000 mg филмирани таблетки
леветирацетам

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

Всяка филмирана таблетка съдържа 1 000 mg леветирацетам.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирана таблетка

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

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

Преди употреба прочетете листовката.
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 B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
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 филмирана таблетка
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

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Леветирацетам Teva 1000 mg филмирани таблетки

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Леветирацетам Teva 1000 mg филмирани таблетки
леветирацетам

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА
--

Teva B.V.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ
--

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт.№

5. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Леветирацетам Teva 250 mg филмирани таблетки
Леветирацетам Teva 750 mg филмирани таблетки
Леветирацетам Teva 500 mg филмирани таблетки
Леветирацетам Teva 1000 mg филмирани таблетки

levetiracetam (леветирацетам)

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

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

Какво съдържа тази листовка:

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

1. Какво представлява Леветирацетам Teva и за какво се използва

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

Леветирацетам Teva се използва:

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

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Леветирацетам Teva

Не приемайте Леветирацетам Teva

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

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да приемете Леветирацетам Teva.

- Ако имате бъбречни проблеми, следвайте указанията на Вашия лекар. Той/тя може да прецени дали е необходима корекция на дозата.
- Ако забележите някакво забавяне на растежа или неочаквано развитие на пубертет при Вашето дете, моля информирайте Вашия лекар.
- Малка част от хората, лекувани с антиепилептични лекарства като Леветирацетам Teva са имали мисли за самонараняване или самоубийство. Ако имате симптоми на депресия и/или мисли за самоубийство, моля обърнете се към Вашия лекар.
- Ако имате фамилна или медицинска анамнеза за неравномерен сърдечен ритъм (видим на електрокардиограма), или ако имате заболяване и/или сте на лечение, което предразполага към неравномерен сърдечен ритъм или нарушаване на съотношението на солите в организма.

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

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

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

Деца и юноши

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

Други лекарства и Леветирацетам Teva

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

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

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство. Леветирацетам може да се прилага по време на бременност само ако след внимателна оценка Вашият лекар счете, че е необходимо.

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

Не може да се изключи напълно риска от вродени дефекти за Вашето неродено дете.

Две проучвания не показват повишен риск от аутизъм или интелектуални затруднения при деца, родени от майки, лекувани с леветирацетам по време на бременност. Наличните данни относно въздействието на леветирацетам върху неврологичното развитие при децата обаче са ограничени.

Не се препоръчва кърмене по време на лечението.

Шофиране и работа с машини

Леветирацетам Тева може да повлияе върху способността за шофиране и работа с машини, тъй като Леветирацетам Тева 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.

Леветирацетам Тева съдържа натрий

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

Леветирацетам Тева съдържа тартразин

Леветирацетам Тева съдържа оцветителя тартразин (E102), който може да е причина за алергични реакции.

Леветирацетам Тева съдържа сънсет жълто

Леветирацетам Тева съдържа оцветителя сънсет жълто (E110), който може да причини алергични реакции.

3. Как да приемате Леветирацетам Тева

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

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

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

Допълващо лечение и монотерапия (от 16-годишна възраст)

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

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

Начин на приложение:

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

Продължителност на лечението

- Леветирацетам Teva се прилага за хронично лечение. Вие трябва да продължите лечението с Леветирацетам Teva толкова дълго, колкото Ви е препоръчал Вашия лекар.
- Не спирайте лечението без съвет от Вашия лекар, тъй като това може да увеличи пристъпите.

Ако сте приели повече от необходимата доза Леветирацетам Teva

Възможните нежелани лекарствени реакции при предозиране с Леветирацетам 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 Леветирацетам 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 Леветирацетам Teva

При спиране на лечението, Леветирацетам Teva трябва да се прекратява постепенно, с цел да се избегне увеличаване на пристъпите. Ако Вашият лекар реши да спре лечението с Леветирацетам Teva, ще Ви обясни как постепенно да спрете приема на Леветирацетам Teva.

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

4. Възможни нежелани реакции

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

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

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

- признаци на сериозни психични промени или ако някой около Вас забележи признаци на обърканост, сомнолентност (сънливост), амнезия (загуба на памет), нарушения на паметта (забравяне), необичайно поведение или други неврологични признаци, включително неволеви или неконтролирани движения. Това може да са симптоми на енцефалопатия.

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

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

- назофарингит;
- сомнолентност (сънливост), главоболие.

Чести: могат да засегнат до 1 на 10 души

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

Нечести: могат да засегнат до 1 на 100 души

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

Редки: могат да засегнат до 1 на 1 000 души

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

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

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

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

Съобщаване на нежелани реакции

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

5. Как да съхранявате Леветирацетам Teva

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

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

Това лекарство не изисква специални условия на съхранение.

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

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Леветирацетам Teva

- Активното вещество е леветирацетам.
Една филмирана таблетка Леветирацетам Teva 250, 500, 750, 1000 mg съдържа 250, 500, 750, 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), макрогол 3350, оцветители*

*Оцветителите са:

*филмирани таблетки 250 mg:*брилянтно синьо FCF (E133) и индиготин (E132).

филмирани таблетки 500 mg: индиготин (E132), тартразин (E102) и железен оксид, жълт (E172).

филмирани таблетки 750 mg: железен оксид, жълт (E172), железен оксид, червен (E172) и сънсет жълто FCF (E110).

Как изглежда Леветирацетам Teva и какво съдържа опаковката

Леветирацетам Teva 250 mg филмирани таблетки

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”.

Леветирацетам Teva 500 mg филмирани таблетки

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”.

Леветирацетам Teva 750 mg филмирани таблетки

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”.

Леветирацетам Teva 1000 mg филмирани таблетки

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 гълтане, а не за разделяне на равни дози.

Леветирацетам 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 могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба

Teva B.V.

Swensweg 5

2031GA Haarlem

Нидерландия

Производители

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company

Pallagi út 13

Debrecen H-4042

Унгария

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

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Нидерландия

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./AG
Tél/Tel: +32 38207373

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

България

Тева Фарма ЕАД
Тел.: +359 24899585

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 38207373

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251007111

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel.: +36 12886400

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf.: +45 44985511

Malta

TEVA HELLAS A.E.
il-Greċja
Tel: +30 2118805000

Deutschland

TEVA GmbH
Tel: +49 73140208

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Ελλάδα

TEVA HELLAS A.E.
Τηλ: +30 2118805000

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

España

Teva Pharma, S.L.U.
Tel: +34 915359180

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 223459300

France

Teva Santé
Tél: +33 155917800

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 13720000

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Ísland

Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: +354 5503300

Italia

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

Κύπρος

TEVA HELLAS A.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 2118805000

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 214767550

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L.
Tel: +40 212306524

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 15890390

Slovenská republika

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 257267911

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

Дата на последно преразглеждане на листовката: {MM /TTTT}.

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