I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Keppra 250 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 250 mg levetiracetamo.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė.
Mėlyna, 13 mm pailga, su vagele, kurios vienoje pusėje įspaustas užrašas „ucb“ ir „250”.
Vagelė skirta tik tabletei perlaužti, kad būtų lengviau nuryti, bet ne jai padalyti į lygias dozes.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Keppra skiriama monoterapijai gydyti suaugusiesiems ir paaugliams, vyresniems nei 16 metų, kuriems naujai diagnozuota epilepsija ir yra židininių (dalinių) epilepsijos priepuolių su antrine generalizacija ar be jos.

Keppra skiriama kaip papildoma priemonė:

- gydyti epilepsija sergantiems suaugusiesiems, paaugliams, vaikams ir vyresniems kaip 1 mėn. kūdikiams, kuriems yra židininių (dalinių) epilepsijos priepuolių su antrine generalizacija ar be jos.
- gydant miokloninius traukulius suaugusiesiems ir paaugliams nuo 12 metų amžiaus, sergantiems juveniline mioklonine epilepsija.
- gydyti suaugusiųjų ir vaikų nuo 12 metų amžiaus, sergančių idiopatine generalizuota epilepsija, pirminius generalizuotus toninius-kloninius traukulius.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

<u>Dozavimas</u>

Židininiai (daliniai) epilepsijos priepuoliai
Rekomenduojama monoterapijos dozė (16 metų ir vyresniems asmenims) ir papildomo gydymo dozė yra tokia pati, kaip aprašyta toliau.

Visos indikacijos

Suaugusiesiems (≥18 metų) ir paaugliams (nuo 12 iki 17 metų), kurių kūno svoris 50 kg ir didesnis

Pradinė terapinė dozė yra po 500 mg 2 kartus per parą. Tokią dozę galima pradėti vartoti jau nuo pirmosios gydymo dienos. Tačiau mažesnė pradinė po 250 mg 2 kartus per parą dozė gali būti skirta, remiantis gydytojo traukulių sumažėjimo poreikio įvertinimu, lyginant su galimu šalutiniu poveikiu. Po dviejų savaičių ji gali būti padidinta iki po 500 mg 2 kartus per parą.

Priklausomai nuo klinikinio atsako ir tolerancijos, paros dozę galima padidinti iki po 1 500 mg 2 kartus per parą. Dozę didinti ar mažinti galima po 250 mg ar 500 mg 2 kartus per parą kas 2-4 savaites.

Paaugliams (nuo 12 iki 17 metų), kurių kūno svoris mažesnis nei 50 kg, ir vaikams nuo 1 mėnesio amžiaus

Gydytojas, įvertinęs kūno svorį, amžių ir dozę, turi paskirti tinkamiausią farmacinę formą, pavidalą ir stiprumą. Kaip koreguoti dozę atsižvelgiant į svorį, žr. skyriuje *Vaikų populiacija*.

Nutraukimas
Jei reikia nutraukti levetiracetamo vartojimą, rekomenduojama tai daryti palaipsniui (pvz., suaugusiesiems ir paaugliams, kurių kūno svoris didesnis kaip 50 kg: mažinant po 500 mg 2 kartus per parą kas 2-4 savaites; vyresniems kaip 6 mėn. kūdikiams, vaikams ir paaugliams, kurių kūno svoris mažesnis nei 50 kg: dozės negalima mažinti daugiau kaip po 10 mg/kg kūno svorio 2 kartus per parą kas 2 savaites; kūdikiams (jaunesniems kaip 6 mėn.): dozės negalima mažinti daugiau kaip po 7 mg/kg 2 kartus per parą kas 2 savaites).

Ypatingos populiacijos

Senyvi žmonės (65 metų ir vyresni)

Senyviems žmonėms, kurių inkstų funkcija sutrikusi, rekomenduojama dozę patikslinti (žr. žemiau „Inkstų funkcijos sutrikimas”).

Inkstų funkcijos sutrikimas

Paros dozę būtina nustatyti individualiai, atsižvelgiant į paciento inkstų funkciją.

Suaugusiesiems skiriama dozė tikslinama, remiantis žemiau pateikta lentele. Norint naudotis šia lentele, reikia apskaičiuoti paciento kreatinino klirensą (KK) ml/min. Suaugusiesiems ir paaugliams, kurių kūno svoris 50 kg ir didesnis, kreatinino klirensą (ml/min.) galima apskaičiuoti pagal pateikiamą formulę, nustačius kreatinino koncentraciją serume (mg/dl):

$$\text{KK (ml/min.)} = \frac{[140 - \text{amžius (metais)}] \times \text{svoris (kg)}}{72 \times \text{serumo kreatininas (mg/dl)}} \quad (\times\ 0{,}85 \text{ moterims})$$

Po to KK koreguojamas pagal kūno paviršiaus plotą (KPP) taip:

$$\text{KK (ml/min./1,73 m}^2) = \frac{\text{KK (ml/min.)}}{\text{Paciento KPP (m}^2)} \times 1{,}73$$

Dozės koregavimas suaugusiesiems ir paaugliams, sveriantiems daugiau kaip 50 kg, kuriems yra sutrikusi inkstų funkcija:

Grupė	Kreatinino klirensas (ml/min./1,73 m^2)	Dozė ir dažnis
Normali inkstų funkcija	≥ 80	Nuo 500 iki 1 500 mg du kartus per parą
Lengvas inkstų nepakankamumas	50–79	Nuo 500 iki 1 000 mg du kartus per parą
Vidutinio sunkumo inkstų nepakankamumas	30–49	Nuo 250 iki 750 mg du kartus per parą
Sunkus inkstų nepakankamumas	< 30	Nuo 250 iki 500 mg du kartus per parą
Galutine inkstų ligos stadija sergantys pacientai - dializuojami pacientai [1]	-	Nuo 500 iki 1 000 mg vieną kartą per parą[2]

[1] Pirmąją gydymo levetiracetamu dieną rekomenduojama 750 mg pradinė dozė.
[2] Po dializės rekomenduojama papildomai skirti 250-500 mg.

Vaikams, kuriems yra sutrikusi inkstų funkcija, levetiracetamo dozę reikia koreguoti įvertinus inkstų funkciją, nes levetiracetamo klirensas susijęs su ja. Ši rekomendacija pagrįsta suaugusiųjų, kuriems yra sutrikusi inkstų funkcija, tyrimais.

Jaunesniems paaugliams, vaikams ir kūdikiams kreatinino klirensą (ml/min./1,73 m^2) galima apskaičiuoti pagal pateikiamą formulę (Schwartz fomulę), nustačius kreatinino koncentraciją serume (mg/dl):

$$\text{KK (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = \frac{\text{Ūgis (cm) x ks}}{\text{Kreatinino koncentracija serume (mg/dl)}}$$

ks = 0,45 (kūdikiams iki 1 metų); ks = 0,55 (vaikams, jaunesniems kaip 13 metų ir merginoms paauglėms); ks = 0,7 (vaikinams paaugliams)

Dozės koregavimas kūdikiams, vaikams ir paaugliams, sveriantiems mažiau nei 50 kg, kuriems yra sutrikusi inkstų funkcija:

Grupė	Kreatinino klirensas (ml/min./1,73 m^2)	Dozė ir dažnis [1]	
		1 mėn. ir jaunesni kaip 6 mėn. kūdikiai	6-23 mėn. kūdikiai, vaikai ir paaugliai, kurių kūno svoris mažesnis nei 50 kg
Normali inkstų funkcija	≥ 80	Nuo 7 iki 21 mg/kg (0,07-0,21 ml/kg) du kartus per parą	Nuo 10 iki 30 mg/kg (0,10-0,30 ml/kg) du kartus per parą
Lengvas inkstų nepakankamumas	50-79	Nuo 7 iki 14 mg/kg (0,07-0,14 ml/kg) du kartus per parą	Nuo 10 iki 20 mg/kg (0,10-0,20 ml/kg) du kartus per parą
Vidutinio sunkumo inkstų nepakankamumas	30-49	Nuo 3,5 iki 10,5 mg/kg (0,035 - 0,105 ml/kg) du kartus per parą	Nuo 5 iki 15 mg/kg (0,05-0,15 ml/kg) du kartus per parą
Sunkus inkstų nepakankamumas	< 30	Nuo 3,5 iki 7 mg/kg (0,035-0,07 ml/kg) du kartus per parą	Nuo 5 iki 10 mg/kg (0,05-0,10 ml/kg) du kartus per parą
Galutine inkstų ligos stadija sergantys pacientai - dializuojami pacientai	-	Nuo 7 iki 14 mg/kg (0,07-0,14 ml/kg) vieną kartą per parą [2] [4]	Nuo 10 iki 20 mg/kg (0,10-0,20 ml/kg) vieną kartą per parą [3] [5]

[1] Keppra geriamasis tirpalas turi būti vartojamas mažesnėms nei 250 mg dozėms, kai rekomenduojama dozė negali būti pasiekta, vartojant kelias 250 mg tabletes ir pacientams, negalintiems praryti tablečių.
[2] A pirmąją gydymo levetiracetamu dieną rekomenduojama 10,5 mg/kg (0,105 ml/kg) pradinė dozė.
[3] A pirmąją gydymo levetiracetamu dieną rekomenduojama 15 mg/kg (0,15 ml/kg) pradinė dozė.
[4] Po dializės rekomenduojama papildomai skirti 3,5-7 mg/kg (0,035-0,07 ml/kg).
[5] Po dializės rekomenduojama papildomai skirti 5-10 mg/kg (0,05-0,10 ml/kg).

Kepenų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nereikia. Pacientams, turintiems sunkų kepenų funkcijos sutrikimą, kreatinino klirensas gali nepakankamai atspindėti inkstų funkcijos nepakankamumo laipsnį.
Todėl, kai kreatinino klirensas yra mažesnis kaip 60 ml/min./1,73 m^2, kasdienę palaikomąją dozę rekomenduojama sumažinti 50%.

Vaikų populiacija

Gydytojas, įvertinęs amžių, kūno svorį ir dozę, turi paskirti tinkamiausią farmacinę formą, pavidalą ir stiprumą.

Tabletės netinka vartoti kūdikiams ir vaikams, jaunesniems kaip 6 metų. Šiai populiacijai labiau tinka vartoti Keppra geriamasis tirpalas. Be to, tiekiamos esamo stiprumo tabletės netinkamos vartoti vaikų, kurių svoris mažesnis nei 25 kg, pradiniam gydymui, taip pat pacientams, negalintiems praryti tablečių, ir mažesnių nei 250 mg dozių vartojimui. Visais šiais nurodytais atvejais reikia vartoti Keppra geriamojo tirpalo.

Monoterapija

Keppra saugumas ir veiksmingumas vaikams ir paaugliams, jaunesniems kaip 16 metų, kaip monoterapinis gydymas, neištirti.
Duomenų nėra.

50 kg ir daugiau sveriantys paaugliai (16 ir 17 metų amžiaus), kuriems naujai diagnozuota epilepsija ir yra židininių (dalinių) epilepsijos priepuolių su antrine generalizacija ar be jos
Žr. ankstesnį skyrių *Suaugusiesiems (≥18 metų) ir paaugliams (12–17 metų), kurių kūno svoris 50 kg ir didesnis.*

Papildomas gydymas kūdikiams nuo 6 iki 23 mėn., vaikams (nuo 2 iki 11 metų) ir paaugliams (nuo 12 iki 17 metų), kurių kūno svoris mažesnis nei 50 kg

Keppra geriamasis tirpalas tinka vartoti kūdikiams ir vaikams, jaunesniems kaip 6 metų.

6 metų ir vyresniems vaikams Keppra geriamasis tirpalas turi būti vartojamas mažesnėms nei 250 mg dozėms, kai rekomenduojama dozė negali būti pasiekta, vartojant kelias 250 mg tabletes ir pacientams, negalintiems praryti tablečių.
Esant bet kuriai vartojimo indikacijai reikia vartoti mažiausią veiksmingą dozę. Vaikams ir paaugliams, sveriantiems 25 kg, pradinė dozė turi būti po 250 mg du kartus per parą, maksimali dozė – po 750 mg du kartus per parą.

Esant bet kuriai vartojimo indikacijai 50 kg ir daugiau sveriantiems vaikams skiriama tokia pati dozė kaip suaugusiesiems.
Dėl bet kurios vartojimo indikacijos žr. ankstesnį skyrių *Suaugusiesiems (≥18 metų) ir paaugliams (12–17 metų), kurių kūno svoris 50 kg ir didesnis.*

Papildomas gydymas kūdikiams nuo 1 mėn. iki <6 mėn.

Geriamasis tirpalas tinka vartoti kūdikiams.

Vartojimo metodas
Plėvele dengtos tabletės turi būti vartojamos per burną, nuryjamos, užsigeriant pakankamu skysčio kiekiu ir jas galima vartoti valgymo metu arba nepriklausomai nuo jo. Pavartojus per burną gali būti jaučiamas kartus levetiracetamo skonis. Paros dozė padalinama į dvi lygias dalis.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba kitiems pirolidono dariniams, arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Inkstų funkcijos sutrikimas
Skiriant levetiracetamo pacientams, kuriems yra sutrikusi inkstų funkcija, dozę gali tekti patikslinti. Prieš parenkant dozę pacientams, turintiems sunkų kepenų funkcijos nepakankamumą, rekomenduojama prieš tai įvertinti inkstų funkciją (žr. 4.2 skyrių).

Ūminis inkstų pažeidimas
Levetiracetamo vartojimas labai retais atvejais buvo susijęs su ūminiu inkstų pažeidimu, kurio pasireiškimo laikas nuo kelių dienų iki kelių mėnesių.

Kraujo ląstelių kiekis
Vartojant levetiracetamo, retais atvejais buvo nustatytas sumažėjęs kraujo ląstelių kiekis (neutropenija, agranulocitozė, leukopenija, trombocitopenija ir pancitopenija), paprastai gydymo pradžioje. Pacientams, kuriems yra reikšmingas silpnumas, karščiavimas, pasikartojančios infekcijos ar krešėjimo sutrikimai, patariama nustatyti kraujo ląstelių kiekį (žr. 4.8 skyrių).

Savižudybės
Savižudybių, bandymų nusižudyti ir minčių apie savižudybę buvo užregistruota ligoniams, kurie buvo gydomi antiepilepsiniais vaistais (įskaitant ir levetiracetamu). Atsitiktinių imčių placebu kontroliuojamų vaistinių preparatų nuo epilepsijos klinikinių tyrimų metaanalizės duomenys taip pat parodė šiek tiek padidėjusią minčių apie savižudybę ir bandymo nusižudyti riziką. Šios rizikos mechanizmas nėra aiškus.

Taigi, pacientai turi būti stebimi dėl depresijos požymių ir/ar minčių apie savižudybę bei bandymo nusižudyti požymių ir atitinkamas gydymas turi būti apsvarstytas. Ligonius (ir jų globėjus) reikia įspėti, kad kreiptųsi į gydytoją dėl patarimo, jei pasireiškia depresijos požymių ir/ar minčių apie savižudybę bei bandymo nusižudyti požymių.

Nenormalus ir agresyvus elgesys
Levetiracetamas gali sukelti psichozinius simptomus ir elgesio anomalijas, įskaitant dirglumą ir agresyvumą. Pacientus, gydomus levetiracetamu, reikia stebėti, ar neatsiranda psichiatrinių požymių, rodančių svarbius nuotaikos ir (arba) asmenybės pokyčius. Pastebėjus tokį elgesį, reikia apsvarstyti galimybę koreguoti arba laipsniškai nutraukti gydymą. Jeigu svarstoma nutraukti gydymą, žr. 4.2 skyrių.

Priepuolių pasunkėjimas
Levetiracetamas, kaip ir kiti antiepilepsinių vaistų tipai, retai gali padidinti priepuolių dažnį ar paaštrinti jų sunkumą. Šis paradoksalus poveikis dažniausiai pasireiškė per pirmąjį mėnesį nuo levetiracetamo vartojimo pradžios ar po dozės padidinimo ir išnykdavo nutraukus vaisto vartojimą ar sumažinus dozę. Epilepsijai pasunkėjus pacientai turėtų nedelsdami kreiptis į gydytoją. Pavyzdžiui, buvo gauta pranešimų apie veiksmingumo stoką arba priepuolių pasunkėjimą pacientams, sergantiems epilepsija, susijusia su nuo potencialų skirtumo priklausomų natrio kanalų alfa 8 subvieneto (SCN8A) mutacijomis.

Elektrokardiogramos QT intervalo pailgėjimas
Reti EKG QT intervalo pailgėjimo atvejai buvo pastebėti stebėjimo po pateikimo rinkai metu. Levetiracetamą reikia skirti atsargiai pacientams su pailgėjusiu QTc intervalu, pacientams, tuo pačiu metu gydomiems vaistiniais preparatais, turinčiais įtakos QTc intervalui, arba pacientams, sergantiems atitinkamomis širdies ligomis ar su elektrolitų pusiausvyros sutrikimu.

Vaikų populiacija
Tabletės netinka vartoti kūdikiams ir vaikams, jaunesniems kaip 6 metų.

Sukaupti duomenys nerodo, kad būtų įtakojamas vaikų augimas ir brendimas. Tačiau ilgalaikis poveikis vaikų mokymuisi, intelektui, augimui, endokrininės sistemos funkcijai, brendimui ir dauginimosi funkcijai lieka neaiškus.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Vaistiniai preparatai nuo epilepsijos
Iki patenkant preparatui į rinką, suaugusiųjų klinikiniais tyrimais nustatyta, kad levetiracetamas neturi įtakos esamų priešepilepsinių vaistinių preparatų (fenitoino, karbamazepino, valpro rūgšties, fenobarbitalio, lamotrigino, gabapentino ir primidono) koncentracijai kraujo serume ir šie minėti priešepilepsiniai vaistiniai preparatai neturi įtakos levetiracetamo farmakokinetikai.

Kaip ir suaugusiesiems, vaikams nėra kliniškai ryškių vaistinio preparato sąveikų, levetiracetamo gaunant 60 mg/kg per parą.
Retrospektyvus epilepsija sergančių vaikų ir paauglių (nuo 4 iki 17 metų) farmakokinetinės sąveikos vertinimas patvirtino, kad papildomas gydymas geriamuoju levetiracetamu kartu vartojamų karbamazepino ir valproato pusiausvyrinei koncentracijai kraujo serume įtakos neturėjo. Tačiau duomenys rodo, kad fermentus aktyvinantys priešepilepsiniai vaistiniai preparatai vaikams 20% padidina levetiracetamo klirensą. Dozės koreguoti nereikia.

Probenicidas
Nustatyta, kad inkstų kanalėlių sekreciją blokuojantis preparatas probenicidas, skiriamas po 500 mg 4 kartus per parą, slopina pirminio metabolito, bet ne levetiracetamo inkstų klirensą. Nežiūrint to, šio metabolito koncentracija kraujyje išlieka nedidelė.

Metotreksatas
Kartu vartojant levetiracetamo ir metotreksato buvo stebėtas sumažėjęs metotreksato klirensas, dėl ko padidėjo/pailgėjo metotreksato koncentracija kraujyje iki potencialiai pavojingo toksinio lygio. Pacientams, kartu vartojantiems šių abiejų vaistinių preparatų, reikia atidžiai stebėti metotreksato ir levetiracetamo kiekius kraujyje.

Geriamieji kontraceptikai ir kitos farmakokinetinės sąveikos
Kasdien vartojamas levetiracetamas (po 1 000 mg per parą) neturėjo įtakos geriamųjų kontraceptikų (etinilestradiolio ir levonorgestrelio) farmakokinetikai; hormonų (luteinizuojančio hormono ir progesterono) kiekis nepakito. Levetiracetamas (dozėmis iki 2 000 mg per parą) neturėjo įtakos digoksino ir varfarino farmakokinetikai; protrombino laikas nepakito. Digoksinas, geriamieji kontraceptikai ir varfarinas neveikė kartu vartojamo levetiracetamo farmakokinetikos.

Vidurius laisvinantys vaistiniai preparatai
Buvo pavienių pranešimų apie sumažėjusį levetiracetamo veiksmingumą, kai osmosinio poveikio vidurius laisvinatis makrogolis buvo vartojamas kartu su geriamuoju levetiracetamu. Todėl makrogolio negalima gerti vieną valandą prieš ir vieną valandą po levetiracetamo vartojimo.

Maistas ir alkoholis
Maisto vartojimas nekeitė levetiracetamo rezorbcijos dydžio, tačiau rezorbcijos greitis kiek sumažėjo. Duomenų apie levetiracetamo sąveiką su alkoholiu nėra.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingos moterys
Vaisingoms moterims turi būti suteikta specialisto konsultacija. Jeigu moteris planuoja pastoti, gydymą levetiracetamu būtina peržiūrėti. Kaip ir su visais priešepilepsiniais vaistiniais preparatais, reikia vengti nutraukti levetiracetamo vartojimą staiga, nes tai gali sukelti priepuolių proveržį, kurio pasekmės moteriai ir negimusiam vaikui gali būti pavojingos. Kai įmanoma, pirmenybę reikia teikti monoterapijai, nes gydymas keliais priešepilepsiniais vaistiniais preparatais gali būti susijęs su didesne įgimtų apsigimimų rizika negu monoterapija, priklausomai nuo to, kokie kiti priešepilepsiniai vaistiniai preparatai yra skiriami.

Nėštumas
Vaistiniam preparatui esant rinkoje gautas didelis kiekis duomenų apie nėščias moteris, kurios buvo gydomos levetiracetamo monoterapija (duomenys daugiau nei apie 1800 nėščių moterų, tarp kurių daugiau nei 1 500 ekspoziciją patyrė per pirmąjį trimestrą), nerodo didelių įgimtų apsigimimų rizikos padidėjimo. Yra tik nedidelis kiekis duomenų apie vaikų, kurie taikant monoterapiją patyrė Keppra ekspoziciją *in utero*, nervų sistemos vystymąsi. Tačiau esami epidemiologiniai tyrimai (su maždaug 100 vaikų) nerodo, kad nervų sistemos vystymosi sutrikimų arba vėlavimo rizika padidėtų.
Jei atlikus atidų įvertinimą manoma, kad kliniškai reikalinga, levetiracetamas gali būti vartojamas nėštumo metu. Tokiu atveju rekomenduojama vartoti mažiausią veiksmingą dozę.
Fiziologiniai pakitimai nėštumo metu gali paveikti levetiracetamo koncentraciją. Nėštumo metu levetiracetamo koncentracija plazmoje sumažėjo. Šis sumažėjimas yra labiau išreikštas trečiuoju nėštumo trimestru (iki 60 % nuo pradinės koncentracijos prieš nėštumą). Būtina užtikrint tinkamą nėščių moterų, gydomų levetiracetamu, stebėjimą.

Žindymas
Levetiracetamas išsiskiria į motinos pieną. Todėl kūdikio žindyti nerekomenduojama. Tačiau jei gydymas levetiracetamu žindymo metu yra reikalingas, gydymo nauda ir keliamas pavojus turi būti apsvarstyti, atsižvelgiant į žindymo svarbą.

Vaisingumas
Su gyvūnais atlikti tyrimai neparodė jokio poveikio vaisingumui (žr. 5.3 skyrių). Klinikinių duomenų nėra, galimas pavojus žmogui nežinomas.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Levetiracetamas gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai arba vidutiniškai. Kai kuriems pacientams dėl skirtingo atskirų individų jautrumo gali pasireikšti somnolencija ar kiti su centrine nervų sistema susiję simptomai, ypatingai gydymo pradžioje arba padidinus dozę. Todėl tokiems pacientams rekomenduojama būti atsargiems, kai jie atlieka įgūdžių reikalaujančias užduotis, pvz., vairuoja transporto priemones ar dirba su mechanizmais. Pacientams patariama nevairuoti transporto priemonių ir nedirbti su mechanizmais iki tol, kol nustatoma, kad preparato vartojimas nepaveikė jų gebėjimo atlikti šiuos darbus.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Dažniausios praneštos nepageidaujamos reakcijos buvo nazofaringitas, somnolencija, galvos skausmas, nuovargis ir galvos svaigimas. Toliau pateiktų nepageidaujamų reakcijų duomenys yra paremti apibendrinta placebo kontroliuojamų klinikinių tyrimų, kuriuose buvo tiriamos visos indikacijos ir dalyvavo 3416 pacientų, gydytų levetiracetamu, analize. Šie duomenys papildyti gautaisiais vartojus levetiracetamą atitinkamų atvirų pratęsimo tyrimų metu, taip pat ir vaistiniui preparatui patekus į rinką. Levetiracetamo saugumo duomenys paprastai yra panašūs visose amžiaus grupėse (suaugusiesiems ir vaikams) ir visose patvirtintose epilepsijos indikacijose.

Nepageidaujamų reakcijų išvardinimas

Nepageidaujamos reakcijos, kurios buvo nustatytos klinikinių tyrimų (suaugusiųjų, paauglių, vaikų ir kūdikių >1 mėn.) metu ir po vaisto patekimo į rinką, yra išvardytos žemiau pateikiamoje lentelėje pagal organų sistemų klases bei pagal dažnį. Nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka ir jų dažnis apibūdinamas taip: labai dažni (≥1/10), dažni (nuo ≥1/100 iki <1/10); nedažni (nuo ≥1/1 000 iki <1/100); reti (nuo ≥1/10 000 iki <1/1 000) ir labai reti (<1/10 000).

Organų sistemų klasės pagal MedDRA	Dažnumo kategorija				
	Labai dažni	Dažni	Nedažni	Reti	Labai reti
Infekcijos ir infestacijos	Nazofaringitas			Infekcija	
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai			Thrombocitopenija, leukopenija	Pancitopenija, neutropenija, agranulocitozė	
Imuninės sistemos sutrikimai				Reakcija į vaistą, pasireiškianti eozinofilija ir sisteminiais simptomais (angl., *Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms – DRESS*)(1), padidėjęs jautrumas (įskaitant angioneurozinę edemą ir anafilaksiją)	
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai		Anoreksija	Kūno svorio sumažėjimas, kūno svorio padidėjimas	Hiponatremija	
Psichikos sutrikimai		Depresija, priešiškumas/agresija, nerimas, nemiga, nervingumas/irzlumas	Bandymas žudytis, suicidinės mintys, psichoziniai sutrikimai, nenormalus elgesys, haliucinacijos, pyktis, sumišimo būsena, panikos priepuolis, emocinis nepastovumas/nuotaikos svyravimai, susijaudinimas	Įvykdyta savižudybė, asmenybės sutrikimas, pakitęs mąstymas, delyras	Obsesinis kompulsinis sutrikimas(2)
Nervų sistemos sutrikimai	Somnolencija, galvos skausmas	Traukuliai, pusiausvyros sutrikimai, galvos svaigimas, letargija, drebulys	Amnezija, atminties pablogėjimas, sutrikusi koordinacija/ataksija, parestezija, dėmesio sutrikimai	Choreoatetozė, diskinezija, hiperkinezija, eisenos sutrikimas, encefalopatija, priepuolių pasunkėjimas, piktybinis neurolepsinis sindromas(3)	
Akių sutrikimai			Diplopija, sutrikęs regėjimas		
Ausų ir labirintų sutrikimai		Galvos svaigimas (vertigo)			

Organų sistemų klasės pagal MedDRA	Dažnumo kategorija				
	Labai dažni	Dažni	Nedažni	Reti	Labai reti
Širdies sutrikimai				QT intervalo elektrokardiogramoje pailgėjimas	
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai		Kosulys			
Virškinimo trakto sutrikimai		Pilvo skausmas, viduriavimas, dispepsija, vėmimas, pykinimas		Pankreatitas	
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai			Pakitę kepenų funkcijos tyrimo rezultatai	Kepenų nepakankamumas, hepatitas	
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai				Ūminis inkstų pažeidimas	
Odos ir poodinio audinio sutrikimai		Bėrimas	Alopecija, egzema, niežulys	Toksinė epidermio nekrolizė, Stivenso-Džonsono sindromas, daugiaformė eritema	
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai			Raumenų silpnumas, mialgija	Rabdomiolizė ir kreatinfosfokinazės aktyvumo padidėjimas kraujyje[3]	
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai		Astenija / nuovargis			
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos			Susižalojimas		

[1] Žr. „Atrinktų nepageidaujamų reakcijų aprašymas“.
[2] Vykdant stebėjimą po pateikimo rinkai buvo užfiksuoti labai reti obsesinių kompulsinių sutrikimų (OKS) atsiradimo atvejai pacientams, kurie anksčiau yra turėję OKS arba psichikos sutrikimų.
[3] Paplitimas reikšmingai didesnis japonams pacientams, lyginant su ne japonais pacientais.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų aprašymas

Kelių organų padidėjusio jautrumo reakcijos
Levetiracetamu gydytiems pacientams retai fiksuotos kelių organų padidėjusio jautrumo reakcijos (tai dar vadinama reakcija į vaistinį preparatą patiriant eozinofiliją ir sisteminius simptomus, DRESS). Klinikiniai pasireiškimai gali atsirasti praėjus 2–8 savaitėms po gydymo pradžios. Šių reakcijų išraiška būna įvairi, tačiau paprastai jos pasireiškia karščiavimu, išbėrimu, veido edema, limfadenopatijomis, hematologinių rodmenų pokyčiais ir gali būti susijusios su įvairių organų sistemų, daugiausia kepenų,

pažaidomis. Jeigu įtariama kelių organų padidėjusio jautrumo reakcija, levetiracetamo vartojimą reikia nutraukti.

Anoreksijos išsivystymo rizika yra didesnė, jei levetiracetamas skiriamas kartu su topiramatu. Nustatyti keletas alopecijos atvejų, kai nutraukus gydymą Keppra, plaukai ataugo.
Kai kuriais pancitopenijos atvejais buvo nustatytas kaulų čiulpų slopinimas.

Encefalopatijos atvejai paprastai pasireiškė gydymo pradžioje (praėjus nuo kelių dienų iki kelių mėnesių) ir išnyko nutraukus gydymą.

Vaikų populiacija

Placebo kontroliuojamų ir atvirų pratęsimo tyrimų metu 190 pacientų nuo 1 mėn. iki mažiau kaip 4 metų amžiaus buvo gydomi levetiracetamu. Šešiasdešimt iš šių pacientų buvo gydomi levetiracetamu placebo kontroliuojamuose tyrimuose. Placebo kontroliuojamų ir atvirų pratęsimo tyrimų metu 645 pacientai nuo 4 iki 16 metų amžiaus buvo gydomi levetiracetamu. 233 iš šių pacientų buvo gydomi levetiracetamu placebo kontroliuojamuose tyrimuose. Abiejose šiose vaikų amžiaus grupėse šie duomenys yra papildyti vartojant levetiracetamą, jam patekus į rinką.

Be to, 101 jaunesnis kaip 12 mėnesių kūdikis dalyvavo poregistraciniame saugumo tyrime. Jaunesniems kaip 12 mėnesių kūdikiams, sergantiems epilepsija, jokių naujų levetiracetamo vartojimo saugumo problemų nenustatyta.

Levetiracetamo nepageidaujamų reakcijų duomenys paprastai yra panašūs visose amžiaus grupėse ir visose patvirtintose epilepsijos indikacijose. Placebo kontroliuojamų tyrimų vaisto saugumo analizė vaikams atitiko suaugusiųjų, gydytų levetiracetamu, saugumo duomenis, išskyrus elgesio ir psichikos nepageidaujamas reakcijas, kurios vaikams pasireiškė dažniau negu suaugusiesiems. Vėmimas (labai dažnai 11,2%), susijaudinimas (dažnai 3,4%), nuotaikos svyravimai (dažnai 2,1%), emocinis nepastovumas (dažnai 1,7%), agresija (dažnai 8,2%), nenormalus elgesys (dažnai 5,6%) ir letargija (dažnai 3,9%) 4-16 metų amžiaus vaikams ir paaugliams pasireiškė dažniau negu kitose amžiaus grupėse ar bendruose saugumo duomenyse. Irzlumas (labai dažnai 11,7%) ir sutrikusi koordinacija (dažnai 3,3%) kūdikiams ir vaikams nuo 1 mėn. iki mažiau kaip 4 metų amžiaus pasireiškė dažniau negu kitose amžiaus grupėse ar bendruose saugumo duomenyse.

Dvigubai aklame, placebu kontroliuojamame saugumo tyrime vaikams, naudojant ne mažesnio saugumo modelį, buvo vertintas kognityvinis ir neuropsichologinis levetiracetamo poveikis 4-16 metų vaikams, sergantiems židinine epilepsija. Nustatyta, kad Keppra nesiskyrė nuo placebo (nebuvo mažiau saugus) lyginant pokyčius nuo pradžių grupėje iki protokolo pagal Leiter-R dėmesio ir atminties indeksą, atminties atrankos sudėtinį indeksą. Rezultatai, susiję su elgsenos ir emocinės būklės tyrimais parodė pablogėjimą levetiracetamu gydytiems pacientams pagal agresyvų elgesį, kuris buvo įvertintas standartizuotu sisteminiu būdu, naudojant patvirtintą klausimyną (Achenbach vaikų elgsenos skalę). Tačiau pacientų, vartojusių levetiracetamo ilgalaikiame atvirame stebėjimo tyrime, elgsenos ir emocinio funkcionavimo blogėjimo nestebėta, o konkrečiai agresyvumo rodikliai nebuvo blogesni nei pradžioje.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas
Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Simptomai

Perdozavusį Keppra pacientą gali apimti somnolencija, ažitacija, pasireikšti agresyvumas, sutrikti sąmonė, vystytis kvėpavimo slopinimas ir koma.

Pagalba perdozavimo atveju

Ūminio perdozavimo atveju patartina plauti skrandį arba sukelti vėmimą.
Specifinio levetiracetamo priešnuodžio nėra. Perdozavimo gydymas yra simptominis, galima atlikti hemodializę. Hemodializės metu pašalinama apie 60% levetiracetamo ir 74% pirminio metabolito.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – priešepilepsiniai vaistiniai preparatai, kiti priešepilepsiniai vaistiniai preparatai, ATC kodas – N03AX14.

Veiklioji medžiaga – levetiracetamas yra pirolidono darinys (α-etil-2-okso-1-pirolidino acetamido S-enantiomeras), kurio cheminė struktūra yra kitokia negu kitų priešepilepsinių vaistinių preparatų veikliųjų medžiagų.

Veikimo mechanizmas

Levetiracetamo veikimo mechanizmas dar nėra pilnai ištirtas. *In vitro* ir *in vivo* atlikti tyrimai leidžia daryti prielaidą, kad levetiracetamas nesutrikdo pagrindinių ląstelės charakteristikų ir normalios neurotransmisijos.
In vitro atlikti tyrimai rodo, kad levetiracetamas veikia Ca^{2+} koncentraciją neurone, dalinai slopindamas N-tipo Ca^{2+} sroves ir sumažindamas Ca^{2+} atsipalaidimą iš jo atsargų neurone. Be to, jis dalinai slopina cinko ir β-karbolinų indukuotas GASR ir glicino valdomas sroves. Dar daugiau, *in vitro* tyrimais nustatyta, kad levetiracetamas jungiasi su specifinėmis graužikų smegenų audinio vietomis. Ši jungimosi vieta yra sinapsinės pūslelės baltymas 2A, kuris, kaip manoma, dalyvauja pūslelės sintezėje ir neurotransmiterių egzocitozėje. Levetiracetamas ir jam struktūriškai gimininingi analogai išsidėsto tam tikra eile pagal jų afinitetą jungčiai su sinapsinės pūslelės baltymu 2A. Šio afiniteto laipsnis koreliuoja su junginių prieštraukuliniu apsauginiu aktyvumu naudojant audiogeninį epilepsijos modelį su pelėmis. Šie tyrimai leidžia manyti, kad sąveika tarp levetiracetamo ir sinapsinės pūslelės baltymo 2A gali sąlygoti vaistinio preparato priešepilepsinio veikimo mechanizmą.

Farmakodinaminis poveikis

Levetiracetamo priešepilepsinio poveikio spektras yra platus. Nustatyta, kad, naudojant gyvūnų židininių ir pirminių generalizuotų epilepsijos priepuolių modelius, jis apsaugo nuo priepuolių, neturi prokonvulsinio poveikio. Pirminis metabolitas yra neveiksmingas. Vaisto veiksmingumas žmonėms tiek židininės, tiek ir generalizuotos epilepsijos sąlygomis (epilepsiforminė iškrova/fotoparoksizminis atsakas) patvirtino platų levetiracetamo farmakologinio poveikio spektrą.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Papildomas suaugusiųjų, paauglių, vaikų ir kūdikių nuo 1 mėn. amžiaus, sergančių epilepsija, židininių traukulių priepuolių su ar be antrinės generalizacijos gydymas.

Suaugusiesiems levetiracetamo veiksmingumas buvo įrodytas 3 dvigubai koduotuose, placebu kontroliuojamuose tyrimuose su 1 000 mg, 2 000 mg, 3 000 mg per parą, skiriant 2 padalintomis dozėmis, kai gydymo trukmė buvo iki 18 savaičių. Apibendrinta analizė parodė, kad pacientų, kuriems 50% ir daugiau nuo pradinio lygio sumažėjo dalinių traukulių priepuolių dažnis per savaitę, esant nuolatinėms dozėms (12/14 savaičių), dalis buvo 27,7%, 31,6% ir 41,3%, naudojusių 1 000, 2 000 ir 3 000 mg levetiracetamo atitinkamai ir 12,6% pacientų su placebo.

Vaikų populiacija

Vaikams (nuo 4 iki 16 m.) levetiracetamo veiksmingumas buvo įrodytas dvigubai koduotame, placebu kontroliuojamame tyrime, kuriame dalyvavo 198 pacientai ir gydymas truko 14 savaičių. Šiame tyrime pacientams levetiracetamas buvo skiriamas fiksuota 60 mg/kg/per parą (du kartus per parą) doze. 44,6% levetiracetamu gydytų pacientų ir 19,6% placebo pacientų židininių traukulių priepuolių dažnis per savaitę sumažėjo 50% ar daugiau, palyginti su pradiniu lygiu. Esant pastoviam nuolatiniam gydymui, 11,4% pacientų neturėjo traukulių per paskutinius 6 mėnesius ir 7,2% nebuvo traukulių bent 1 metus.

Vaikams (nuo 1 mėn. iki <4 metų amžiaus) levetiracetamo veiksmingumas buvo įrodytas dvigubai koduotame, placebu kontroliuojamame tyrime, kuriame dalyvavo 116 pacientų ir gydymas truko 5 dienas. Šiame tyrime geriamojo tirpalo paros dozė pacientams buvo 20 mg/kg, 25 mg/kg, 40 mg/kg ar 50 mg/kg, remiantis jų dozės priderinimo pagal amžių schema. Šiame tyrime kūdikiams nuo 1 mėn. iki <6 mėn. 20 mg/kg/per parą dozė buvo palaipsniui didinama iki 40 mg/kg/per parą; kūdikiams ir vaikams nuo 6 mėn. ir jaunesniems nei 4 metų 25 mg/kg/per parą dozė buvo palaipsniui didinama iki 50 mg/kg/per parą. Bendra paros dozė buvo vartojama 2 kartus per parą.
Pirminis veiksmingumo matas buvo atsako dažnis (pacientų, kuriems 50 ir daugiau procentų sumažėjo dalinių priepuolių skaičius per parą), nustatytas centre dirbančio vertintojo, aklu metodu analizuojant 48 valandų video elektroencefalogramą (EEG). Veiksmingumo analizė atlikta 109 pacientams, kuriems atlikta bent 24 valandų trukmės video EEG pradinio ir vertinimo periodo metu. 43,6% levetiracetamu gydytų pacientų ir 19,6% placebo gavusių pacientų priskirti efektyvaus atsako grupei. Rezultatai skirtingo amžiaus grupėse nesiskyrė. Esant pastoviam nuolatiniam gydymui, 8,6% pacientų neturėjo traukulių per paskutinius 6 mėnesius ir 7,8% nebuvo traukulių bent 1 metus.
35 jaunesni kaip 1 metų kūdikiai su židininiais (daliniais) epilepsijos priepuoliais, iš kurių 13 buvo jaunesni kaip 6 mėn., dalyvavo klinikiniuose tyrimuose.

Monoterapija, gydant židininių traukulių priepuolius su ar be antrinės generalizacijos, pacientams nuo 16 metų amžiaus, kuriems naujai diagnozuota epilepsija.

Levetiracetamo veiksmingumas monoterapijoje buvo įrodytas dvigubai koduotame, lygiagrečių grupių, palyginamojoje su kontroliuojamo atsipalaidavimo (CR) karbamazepinu tyrime su 576 pacientais (16 metų ir vyresniais), kuriems naujai arba neseniai diagnozuota epilepsija.
Pacientai turi turėti nesukeltus židininius traukulius arba tik su generalizuotais toniniais-kloniniais traukuliais. Pacientai buvo randomizuoti į karbamazepino CR 400–1200 mg/per parą arba levetiracetamo 1 000–3 000 mg/per parą grupes, gydymo trukmė – iki 121 savaitės priklausomai nuo atsako.
Šeši mėnesiai be traukulių buvo pasiekta 73,0% levetiracetamu gydytų pacientų ir 72,8% karbamazepinu CR gydytų pacientų, koreguotas absoliutus skirtumas tarp gydymų yra 0,2% (95% PI: -7,8 8,2). Daugiau nei pusei tiriamųjų nebuvo traukulių 12 mėnesių (56,6% ir 58,5% tiriamųjų, atitinkamai su levetiracetamu ir karbamazepinu CR).

Tyrime, atspindinčioje klinikinę patirtį, kartu skiriamų priešepilepsinių vaistinių preparatų vartojimą galima nutraukti ribotam skaičiui pacientų, kurie buvo papildomai gydyti levetiracetamu (36 suaugusieji pacientai iš 69).

Papildomas suaugusiųjų ir paauglių nuo 12 metų amžiaus, sergančių jaunatvine mioklonine epilepsija, miokloninių traukulių gydymas.

Levetiracetamo veiksmingumas buvo įrodytas dvigubai koduotame, placebu kontroliuojamoje 16 savaičių trukmės tyrime su 12 metų amžiaus ir vyresniais pacientais, kenčiančiais nuo idiopatinės generalizuotos epilepsijos su miokloniniais traukuliais, esant įvairiems sindromams. Dauguma pacientų sirgo jaunatvine mioklonine epilepsija.
Šiame tyrime levetiracetamo dozė buvo 3 000 mg/per parą, skiriama per 2 kartus.
58,3% levetiracetamu gydytų pacientų ir 23,3% placebo pacientų mažiausiai 50% sumažėjo dienų, kai įvyksta miokloniniai traukuliai. Esant nepertraukiamam, ilgalaikiam gydymui, 28,6% pacientų neturėjo miokloninių traukulių bent 6 mėnesius, o 21,0% pacientų neturėjo traukulių bent 1 metus.

Papildoma terapija, gydant suaugusiųjų ir paauglių nuo 12 metų amžiaus su idiopatine generalizuota epilepsija, pirminius generalizuotus toninius-kloninius traukulius.

Levetiracetamo veiksmingumas buvo įrodytas 24 savaičių trukmės dvigubai koduotame, placebu kontroliuojamame tyrime, kuri apima suaugusiuosius, paauglius ir ribotą skaičių vaikų, sergančių idiopatine generalizuota epilepsija su pirminiais generalizuotais toniniais-kloniniais (PGTK) traukuliais, esant įvairiems sindromams (jaunatvinei miokloninei epilepsijai, jaunatvinei ir vaikų epilepsinei absencijai arba epilepsijai su „Grand Mal“ traukuliais pabundant).
Šiame tyrime levetiracetamo dozė buvo 3 000 mg/per parą suaugusiesiems arba 60 mg/kg/per parą vaikams, dalinant dozę į 2 dalis.
72,2% levetiracetamu gydytų pacientų ir 45,2% placebo pacientų 50% ar daugiau sumažėjo PGTK traukulių dažnis per savaitę. Esant nepertraukiamam ilgalaikiam gydymui, 47,4% pacientų neturėjo toninių-kloninių traukulių bent 6 mėnesius, o 31,5% neturėjo toninių-kloninių traukulių bent 1 metus.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Levetiracetamas yra gerai tirpus ir skvarbus junginys. Jo farmakokinetinis profilis yra tiesinis; svyravimai (tiek imant atskirą individą, tiek ir jų grupes) yra nedideli. Vartojant vaistą kartotinai, jo klirensas nesikeičia. Duomenų apie kokį nors lyties, rasės ar paros laiko poveikį vaisto farmakokinetikai nėra. Sveikų savanorių ir epilepsija sergančių pacientų organizme vaisto farmakokinetika yra panaši.

Dėl visiškos ir tiesinės rezorbcijos vaisto koncentraciją plazmoje galima prognozuoti pagal geriamąją levetiracetamo dozę, išreikštą mg/kg kūno svorio. Todėl levetiracetamo koncentracijos kraujo plazmoje stebėti nereikia.

Suaugusiesiems ir vaikams nustatyta reikšminga koreliacija tarp vaisto koncentracijos seilėse ir kraujo plazmoje (koncentracijos seilėse ir kraujo plazmoje santykis svyravo nuo 1 iki 1,7, kai buvo vartojamos geriamosios tabletės bei praėjus 4 valandoms po geriamojo tirpalo vartojimo).

Suaugusieji ir paaugliai

Absorbcija

Išgertas levetiracetamas greitai rezorbuojasi. Išgerto vaisto biologinis prieinamumas yra beveik 100%. Išgerto vaisto didžiausia koncentracija plazmoje (C_{max}) susidaro po 1,3 val. Kai vaisto geriama 2 kartus per parą, jo pastovioji koncentracija kraujo plazmoje nusistovi po 2 dienų.
Išgėrus vienkartinę 1 000 mg dozę arba vartojant po 1 000 mg 2 kartus per parą kartotinai, didžiausia koncentracija (C_{max}) paprastai būna atitinkamai 31 ir 43 µg/ml.
Rezorbcijos apimtis nuo dozės ir nuo maisto nepriklauso.

Pasiskirstymas

Duomenų apie pasiskirstymą žmogaus organizmo audiniuose nėra.
Nei levetiracetamas, nei jo pirminis metabolitas reikšmingai nesijungia su plazmos baltymais (<10%).
Levetiracetamo pasiskirstymo tūris yra apie 0,5-0,7 l/kg – vertė, artima bendram organizmo vandens tūriui.

Biotransformacija

Žmogaus organizme levetiracetamas metabolizuojamas nedaug. Pagrindinis metabolizmo kelias (24% dozės) yra acetamido grupės fermentinė hidrolizė. Pirminio metabolito (ucb L057) susidaryme kepenų citochromo P_{450} izoformos nedalyvauja. Levetiracetamo acetamido grupės hidrolizė nustatoma daugelyje audinių, įskaitant ir kraujo kūnelius. Metabolitas ucb L057 yra farmakologiškai neaktyvus.

Taip pat buvo identifikuoti du kiti metabolitai (nedideli kiekiai). Pirmasis iš jų susidaro hidroksilinant pirolidono žiedą (1,6% dozės), antrasis – atveriant pirolidono žiedą (0,9% dozės). Kiti neidentifikuoti komponentai sudarė tik 0,6% nuo suvartotos dozės.

Nei levetiracetamo, nei jo pirminio metabolito enantiomerinė interkoversija (t.y. vieno enantiomero virtimas kitu) *in vivo* sąlygomis neaptikta.

Tyrimais *in vitro* nustatyta, kad levetiracetamas ir jo pirminis metabolitas neslopina pagrindinių žmogaus kepenų citochromo P_{450} izoformų (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ir 1A2), gliukuronilo transferazės (UGT1A1 ir UGT1A6) ir epoksido hidroksilazės veiklos. Be to, *in vitro* levetiracetamas neveikia valpro rūgšties gliukuronizacijos.
Žmonių hepatocitų kultūroje levetiracetamas turėjo mažą arba neturėjo jokio poveikio CYP1A2, SULT1E1 ar UGT1A1. Levetiracetamas silpnai sužadina CYP2B6 ir CYP3A4. Tarpusavio sąveikos tyrimų *in vitro* ir *in vivo* su geriamaisiais kontraceptikais, digoksinu ir varfarinu duomenys rodo, kad reikšmingas fermentų sužadinimas *in vivo* yra mažai tikėtinas. Todėl Keppra sąveika su kitomis medžiagomis arba atvirkščiai yra mažai tikėtina.

Eliminacija

Levetiracetamo pusinės eliminacijos laikas suaugusiesiems buvo 7±1 val. ir nekito keičiant dozę, vartojimo būdą ar vartojant vaistą kartotinai. Vidutinis suminis kūno klirensas buvo 0,96 ml/min./kg.

Pagrindinis vaisto išskyrimo kelias – su šlapimu (vidutiniškai 95% nuo išgertos dozės; per 48 valandas išsiskyrė apie 93% vaisto dozės). Tik 0,3% vaisto dozės išsiskiria su išmatomis.
Kumuliacinė levetiracetamo ir jo pirminio metabolito eliminacija su šlapimu per pirmąsias 48 valandas sudarė atitinkamai 66% ir 24% dozės.
Levetiracetamo ir ucb L057 inkstų klirensas buvo atitinkamai 0,6 ir 4,2 ml/min./kg, o tai rodo, kad levetiracetamas išskiriamas glomerulų filtracijos būdu su vėlesne kanalėlių reabsorbcija. Be to, tai rodo, kad pirminis metabolitas be glomerulų filtracijos taip pat išskiriamas ir aktyvia sekrecija per inkstų kanalėlius. Levetiracetamo eliminacija koreliuoja su kreatinino klirensu.

Senyvi žmonės

Senyviems žmonėms pusinės eliminacijos laikas pailgėja apie 40% (nuo 10 iki 11 valandų). Tai priklauso nuo šiai populiacijai būdingo inkstų funkcijos susilpnėjimo (žr. 4.2 skyrių).

Inkstų funkcijos sutrikimas

Ir levetiracetamo, ir jo pirminio metabolito menamas organizmo klirensas koreliuoja su kreatinino klirensu. Todėl pacientams, kuriems yra vidutinio ar sunkaus laipsnio inkstų sutrikimas, Keppra dozes rekomenduojama koreguoti pagal kreatinino klirensą (žr. 4.2 skyrių).

Suaugusiems tiriamiesiems, sergantiems galutine (anurine) inkstų ligos stadija, pusinės eliminacijos laikas tarp dializių ir dializės metu buvo atitinkamai apytiksliai 25 ir 3,1 val.
Frakcinis levetiracetamo pašalinimas per standartinę 4 valandų hemodializės procedūrą buvo 51%.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Tiriamiesiems, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, reikšmingų levetiracetamo klirenso pokyčių nenustatyta. Daugumai tiriamųjų, sergančių sunkiu kepenų funkcijos sutrikimu, levetiracetamo klirensas dėl kartu esančio inkstų nepakankamumo sumažėjo daugiau nei 50% (žr. 4.2 skyrių).

Vaikų populiacija

Vaikai (nuo 4 iki 12 metų)

Epilepsija sergantiems vaikams (6-12 metų amžiaus) suvartojus vienkartinę geriamąją dozę (20 mg/kg kūno svorio), levetiracetamo pusinės eliminacijos laikas - 6 val. Perskaičiavus klirensą pagal kūno svorį, vaikų jis yra apie 30% didesnis nei epilepsija sergančių suaugusiųjų.

Duodant epilepsija sergantiems vaikams (4-12 metų) gerti vaisto (20-60 mg/kg kūno svorio per parą) kartotinai, levetiracetamas absorbavosi greitai. Didžiausia koncentracija kraujo plazmoje išgėrus vaisto buvo po 0,5-1 valandos. Buvo nustatyta, jog didžiausios koncentracijos kraujo plazmoje bei ploto po kreive (AUC) didėjimas buvo linijinis ir nuo dozės priklausomas. Pusinės eliminacijos laikas buvo apie 5 val. Menamas organizmo klirensas buvo 1,1 ml/min./kg kūno svorio.

Kūdikiai ir vaikai (nuo 1 mėn. iki 4 metų)

Išgėrus epilepsija sergantiems vaikams (nuo 1 mėn. iki 4 metų) vienkartinę 100 mg/ml geriamojo tirpalo dozę (20 mg/kg kūno svorio), levetiracetamas greitai absorbavosi ir didžiausia koncentracija kraujo plazmoje susidarė apytikriai po 1 val. Farmakokinetikos duomenys rodo, kad pusinės eliminacijos laikas buvo trumpesnis (5,3 val.) negu suaugusiųjų (7,2 val.) ir menamas organizmo klirensas buvo greitesnis (1,5 ml/min./kg kūno svorio) negu suaugusiųjų (0,96 ml/min./kg kūno svorio).

Populiacijos farmakokinetinėje analizėje, atliktoje pacientams nuo 1 mėn. iki 16 metų, kūno masė reikšmingai koreliavo su tariamuoju klirensu (klirensas didėjo, didėjant kūno masei) ir tariamuoju pasiskirstymo tūriu. Amžius įtakojo abu parametrus. Šis poveikis buvo labiau išreikštas jaunesniems kūdikiams ir mažėjo su amžiumi, o ketverių metų amžiuje tapo nereikšmingu.

Abiejose populiacijos farmakokinetinėse analizėse tikrasis levetiracetamo klirensas padidėjo apie 20%, skiriant jį su kepenų fermentus indukuojančiais priešepilepsiniais vaistais.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Įprastų farmakologinio saugumo, genotoksiškumo, galimo kancerogeniškumo duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.
Nepageidaujamos reakcijos, kurios nepastebėtos klinikinių tyrimų su žmonėmis metu, tačiau aptiktos žiurkėms ir mažesniu laipsniu pelėms esant ekspozicijos lygiui panašiam kaip ir žmogaus organizme ir kurios gali turėti reikšmės klinikinėje praktikoje, buvo kepenų (matomai adaptaciniai) pokyčiai: padidėjęs kepenų svoris, centrinių skilčių hipertrofija, riebalinė infiltracija ir kepenų fermentų suaktyvėjimas kraujo plazmoje.

Nepageidaujamų reakcijų žiurkių patinų ar patelių vaisingumui ar dauginimosi funkcijai nebuvo stebima, kai tėvams ir F1 kartai buvo duodama iki 1800 mg/kg kūno svorio per parą (6 kartus didesnė už didžiausią rekomenduojamą žmogui paros dozę pagal mg/m^2).

Žiurkėms buvo atlikti du embiono-vaisiaus vystymosi tyrimai, skiriant 400 mg/kg, 1200 mg/kg ir 3600 mg/kg per parą. Skiriant 3600 mg/kg per parą tik viename iš dviejų embiono-vaisiaus vystymosi tyrimų kiek sumažėjo vaisiaus svoris, tai buvo susiję su nežymiais skeleto formavimosi nukrypimais/nedidelėmis anomalijomis. Didesnio embrionų mirtingumo ar apsigimimų dažnio nenustatyta. Dozė, nesukelianti pašalinių reiškinių (NOAEL – *no observed adverse effect level*), buvo 3600 mg/kg per parą palikuonių besilaukiančioms (12 kartų didesnės už didžiausią rekomenduojamą žmogui paros dozę pagal mg/ m^2) ir 1200 mg/kg per parą vaisiui.

Atlikti keturi embriono-vaisiaus vystymosi tyrimai su triušiais, tiriant 200 mg/kg, 600 mg/kg, 800 mg/kg, 1200 mg/kg ir 1800 mg/kg per parą dozes. 1800 mg/kg per parą dozė pasižymėjo išreikštu toksiniu poveikiu patelėms ir vaisiaus masės sumažėjimu bei dažnesnėmis kardiovaskulinėmis ir skeleto anomalijomis. Dozė, nesukelianti pašalinių reiškinių (NOAEL) patelėms buvo <200 mg/kg per parą, o vaisiui 200 mg/kg per parą (tai atitinka maksimalią rekomenduojamą žmogui paros dozę pagal mg/m^2).
Perinatalinio ir postnatalinio vystymosi tyrimas buvo atliktas žiurkėms, skiriant 70 mg/kg, 350 mg/kg ir 1800 mg/kg per parą levetiracetamo dozes. NOAEL buvo ≥1800 mg/kg per parą F0 patelėms ir F1

jauniklių išgyvenamumui, augimui ir vystymuisi iki nujunkymo (6 kartus didesnė už didžiausią rekomenduojamą žmogui paros dozę pagal mg/m^2).

Žiurkių ir šunų ką tik atvestų palikuonių ir jauniklių tyrimais nustatyta, kad nepageidaujamo poveikio įprastiniam vystymuisi ar brendimui nebuvo, kai gyvūnams buvo duodama iki 1800 mg/kg kūno svorio per parą (6 – 17 kartų didesnė už didžiausią rekomenduojamą žmogui paros dozę pagal mg/m^2).

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės branduolys:
Kroskarmeliozės natrio druska
Makrogolis 6000
Bevandenis koloidinis silicio dioksidas
Magnio stearatas

Dengiančioji plėvelė:
Iš dalies hidrolizuotas polivinilo alkoholis
Titano dioksidas (E171)
Makrogolis 3350
Talkas
Indigokarmino aliuminio dažalas (E132)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Aliuminio/PVC lizdinės plokštelės, sudėtos į kartono dėžutes po 20, 30, 50, 60, 100 plėvele dengtų tablečių ir sudėtines pakuotes po 200 (2 pakuotės po 100) plėvele dengtų tablečių.

Aliuminio/PVC perforuotos dalomosios lizdinės plokštelės, sudėtos į kartono dėžutes po 100 x 1 plėvele dengtą tabletę.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

Belgija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS-(IAI)

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

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2000 m. rugsėjo 29 d.
Paskutinio perregistravimo data 2015 m. rugpjūčio 20 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje https://www.ema.europa.eu.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Keppra 500 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 500 mg levetiracetamo.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė.
Geltona, 16 mm pailga, su vagele, kurios vienoje pusėje įspaustas užrašas „ucb“ ir „500”.
Vagelė skirta tik tabletei perlaužti, kad būtų lengviau nuryti, bet ne jai padalyti į lygias dozes.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Keppra skiriama monoterapijai gydyti suaugusiesiems ir paaugliams, vyresniems nei 16 metų, kuriems naujai diagnozuota epilepsija ir yra židininių (dalinių) epilepsijos priepuolių su antrine generalizacija ar be jos.

Keppra skiriama kaip papildoma priemonė:

- gydyti epilepsija sergantiems suaugusiesiems, paaugliams, vaikams ir vyresniems kaip 1 mėn. kūdikiams, kuriems yra židininių (dalinių) epilepsijos priepuolių, lydimų antrinės generalizacijos ar be jos.
- gydant miokloninius traukulius suaugusiesiems ir paaugliams nuo 12 metų amžiaus, sergantiems juveniline mioklonine epilepsija.
- gydyti suaugusiųjų ir vaikų nuo 12 metų amžiaus, sergančių idiopatine generalizuota epilepsija, pirminius generalizuotus toninius-kloninius traukulius.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Židininiai (daliniai) epilepsijos priepuoliai
Rekomenduojama monoterapijos dozė (16 metų ir vyresniems asmenims) ir papildomo gydymo dozė yra tokia pati, kaip aprašyta toliau.

Visos indikacijos

Suaugusiesiems (≥18 metų) ir paaugliams (nuo 12 iki 17 metų), kurių kūno svoris 50 kg ir didesnis

Pradinė terapinė dozė yra po 500 mg 2 kartus per parą. Tokią dozę galima pradėti vartoti jau nuo pirmosios gydymo dienos. Tačiau mažesnė pradinė po 250 mg 2 kartus per parą dozė gali būti skirta, remiantis gydytojo traukulių sumažėjimo poreikio įvertinimu, lyginant su galimu šalutiniu poveikiu. Po dviejų savaičių ji gali būti padidinta iki po 500 mg 2 kartus per parą.

Priklausomai nuo klinikinio atsako ir tolerancijos, paros dozę galima padidinti iki po 1 500 mg 2 kartus per parą. Dozę didinti ar mažinti galima po 250 mg ar 500 mg 2 kartus per parą kas 2-4 savaites.

Paaugliams (nuo 12 iki 17 metų), kurių kūno svoris mažesnis nei 50 kg, ir vaikams nuo 1 mėnesio amžiaus

Gydytojas, įvertinęs kūno svorį, amžių ir dozę, turi paskirti tinkamiausią farmacinę formą, pavidalą ir stiprumą. Kaip koreguoti dozę atsižvelgiant į svorį, žr. skyriuje *Vaikų populiacija*.

Nutraukimas
Jei reikia nutraukti Keppra vartojimą, rekomenduojama tai daryti palaipsniui (pvz., suaugusiesiems ir paaugliams, kurių kūno svoris didesnis kaip 50 kg: mažinant po 500 mg 2 kartus per parą kas 2-4 savaites; vyresniems kaip 6 mėn. kūdikiams, vaikams ir paaugliams, kurių kūno svoris mažesnis nei 50 kg: dozės negalima mažinti daugiau kaip po 10 mg/kg kūno svorio 2 kartus per parą kas 2 savaites: kūdikiams (jaunesniems kaip 6 mėn.) dozės negalima mažinti daugiau kaip po 7 mg/kg 2 kartus per parą kas 2 savaites).

Ypatingos populiacijos

Senyvi žmonės (65 metų ir vyresni)

Senyviems žmonėms, kurių inkstų funkcija sutrikusi, rekomenduojama dozę patikslinti (žr. žemiau „Inkstų funkcijos sutrikimas”).

Inkstų funkcijos sutrikimas

Paros dozę būtina nustatyti individualiai, atsižvelgiant į paciento inkstų funkciją.

Suaugusiesiems skiriama dozė tikslinama, remiantis žemiau pateikta lentele. Norint naudotis šia lentele, reikia apskaičiuoti paciento kreatinino klirensą (KK) ml/min. Suaugusiesiems ir paaugliams, kurių kūno svoris 50 kg ir didesnis, kreatinino klirensą (ml/min.) galima apskaičiuoti pagal pateikiamą formulę, nustačius kreatinino koncentraciją serume (mg/dl):

$$\text{KK (ml/min.)} = \frac{[140\text{-amžius (metais)}] \times \text{svoris (kg)}}{72 \times \text{serumo kreatininas (mg/dl)}} \quad (\times\ 0{,}85 \text{ moterims})$$

Po to KK koreguojamas pagal kūno paviršiaus plotą (KPP) taip:

$$\text{KK (ml/min./1,73 m}^2) = \frac{\text{KK (ml/min.)}}{\text{Paciento KPP (m}^2)} \times 1{,}73$$

Dozės koregavimas suaugusiesiems ir paaugliams, sveriantiems daugiau kaip 50 kg, kuriems yra sutrikusi inkstų funkcija:

Grupė	Kreatinino klirensas (ml/min./1,73 m^2)	Dozė ir dažnis
Normali inkstų funkcija	≥ 80	Nuo 500 iki 1 500 mg du kartus per parą
Lengvas inkstų nepakankamumas	50-79	Nuo 500 iki 1 000 mg du kartus per parą
Vidutinio sunkumo inkstų nepakankamumas	30-49	Nuo 250 iki 750 mg du kartus per parą
Sunkus inkstų nepakankamumas	< 30	Nuo 250 iki 500 mg du kartus per parą
Galutine inkstų ligos stadija sergantys pacientai dializuojami pacientai [1]	-	Nuo 500 iki 1 000 mg vieną kartą per parą[2]

[1] Pirmąją gydymo levetiracetamu dieną rekomenduojama 750 mg pradinė dozė.
[2] Po dializės rekomenduojama papildomai skirti 250-500 mg.

Vaikams, kuriems yra sutrikusi inkstų funkcija, levetiracetamo dozę reikia koreguoti įvertinus inkstų funkciją, nes levetiracetamo klirensas susijęs su ja. Ši rekomendacija pagrįsta suaugusiųjų, kuriems yra sutrikusi inkstų funkcija, tyrimais.

Jaunesniems paaugliams, vaikams ir kūdikiams kreatinino klirensą (ml/min./1,73 m^2) galima apskaičiuoti pagal pateikiamą formulę (Schwartz fomulę), nustačius kreatinino koncentraciją serume (mg/dl):

$$\text{KK (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = \frac{\text{Ūgis (cm) x ks}}{\text{Kreatinino koncentracija serume (mg/dl)}}$$

ks = 0,45 (kūdikiams iki 1 metų); ks = 0,55 (vaikams, jaunesniems kaip 13 metų ir merginoms paauglėms); ks = 0,7 (vaikinams paaugliams)

Dozės koregavimas kūdikiams, vaikams ir paaugliams, sveriantiems mažiau nei 50 kg, kuriems yra sutrikusi inkstų funkcija:

Grupė	Kreatinino klirensas (ml/min./1,73m^2)	Dozė ir dažnis [1]	
		1 mėn. ir jaunesni kaip 6 mėn. kūdikiai	6-23 mėn. kūdikiai, vaikai ir paaugliai, kurių kūno svoris mažesnis nei 50 kg
Normali inkstų funkcija	≥ 80	Nuo 7 iki 21 mg/kg (0,07-0,21 ml/kg) du kartus per parą	Nuo 10 iki 30 mg/kg (0,10-0,30 ml/kg) du kartus per parą
Lengvas inkstų nepakankamumas	50-79	Nuo 7 iki 14 mg/kg (0,07-0,14 ml/kg) du kartus per parą	Nuo 10 iki 20 mg/kg (0,10-0,20 ml/kg) du kartus per parą
Vidutinio sunkumo inkstų nepakankamumas	30-49	Nuo 3,5 iki 10,5 mg/kg (0,035 - 0,105 ml/kg) du kartus per parą	Nuo 5 iki 15 mg/kg (0,05-0,15 ml/kg) du kartus per parą
Sunkus inkstų nepakankamumas	< 30	Nuo 3,5 iki 7 mg/kg (0,035-0,07 ml/kg) du kartus per parą	Nuo 5 iki 10 mg/kg (0,05-0,10 ml/kg) du kartus per parą
Galutine inkstų ligos stadija sergantys pacientai - dializuojami pacientai	-	Nuo 7 iki 14 mg/kg (0,07-0,14 ml/kg) vieną kartą per parą [2] [4]	Nuo 10 iki 20 mg/kg (0,10-0,20 ml/kg) vieną kartą per parą [3] [5]

[1] Keppra geriamasis tirpalas turi būti vartojamas mažesnėms nei 250 mg dozėms, kai rekomenduojama dozė negali būti pasiekta, vartojant kelias 250 mg tabletes ir pacientams, negalintiems praryti tablečių.
[2] A pirmąją gydymo levetiracetamu dieną rekomenduojama 10,5 mg/kg (0,105 ml/kg) pradinė dozė.
[3] A pirmąją gydymo levetiracetamu dieną rekomenduojama 15 mg/kg (0,15 ml/kg) pradinė dozė.
[4] Po dializės rekomenduojama papildomai skirti 3,5-7 mg/kg (0,035-0,07 ml/kg).
[5] Po dializės rekomenduojama papildomai skirti 5-10 mg/kg (0,05-0,10 ml/kg).

Kepenų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nereikia. Pacientams, turintiems sunkų kepenų funkcijos sutrikimą, kreatinino klirensas gali nepakankamai atspindėti inkstų funkcijos nepakankamumo laipsnį.
Todėl, kai kreatinino klirensas yra mažesnis kaip 60 ml/min./1,73 m^2, kasdienę palaikomąją dozę rekomenduojama sumažinti 50%.

Vaikų populiacija

Gydytojas, įvertinęs amžių, kūno svorį ir dozę, turi paskirti tinkamiausią farmacinę formą, pavidalą ir stiprumą.

Tabletės netinka vartoti kūdikiams ir vaikams, jaunesniems kaip 6 metų. Šiai populiacijai labiau tinka vartoti Keppra geriamasis tirpalas. Be to, tiekiamos esamo stiprumo tabletės netinkamos vartoti vaikų, kurių svoris mažesnis nei 25 kg, pradiniam gydymui, taip pat pacientams, negalintiems praryti tablečių, ir mažesnių nei 250 mg dozių vartojimui. Visais šiais nurodytais atvejais reikia vartoti Keppra geriamojo tirpalo.

Monoterapija

Keppra saugumas ir veiksmingumas vaikams ir paaugliams, jaunesniems kaip 16 metų, kaip monoterapinis gydymas, neištirti.
Duomenų nėra.

50 kg ir daugiau sveriantys paaugliai (16 ir 17 metų amžiaus), kuriems naujai diagnozuota epilepsija ir yra židininių (dalinių) epilepsijos priepuolių su antrine generalizacija ar be jos
Žr. ankstesnį skyrių *Suaugusiesiems (≥18 metų) ir paaugliams (12–17 metų), kurių kūno svoris 50 kg ir didesnis.*

Papildomas gydymas kūdikiams nuo 6 iki 23 mėn., vaikams (nuo 2 iki 11 metų) ir paaugliams (nuo 12 iki 17 metų), kurių kūno svoris mažesnis nei 50 kg

Keppra geriamasis tirpalas tinka vartoti kūdikiams ir vaikams, jaunesniems kaip 6 metų.

6 metų ir vyresniems vaikams Keppra geriamasis tirpalas turi būti vartojamas mažesnėms nei 250 mg dozėms, kai rekomenduojama dozė negali būti pasiekta, vartojant kelias 250 mg tabletes ir pacientams, negalintiems praryti tablečių.

Esant bet kuriai vartojimo indikacijai reikia vartoti mažiausią veiksmingą dozę. Vaikams ir paaugliams, sveriantiems 25 kg, pradinė dozė turi būti po 250 mg du kartus per parą, maksimali dozė – po 750 mg du kartus per parą.
Esant bet kuriai vartojimo indikacijai 50 kg ir daugiau sveriantiems vaikams skiriama tokia pati dozė kaip suaugusiesiems.
Dėl bet kurios vartojimo indikacijos žr. ankstesnį skyrių *Suaugusiesiems (≥18 metų) ir paaugliams (12–17 metų), kurių kūno svoris 50 kg ir didesnis.*

Papildomas gydymas kūdikiams nuo 1 mėn. iki <6 mėn.

Geriamasis tirpalas tinka vartoti kūdikiams.

Vartojimo metodas
Plėvele dengtos tabletės turi būti vartojamos per burną, nuryjamos, užsigeriant pakankamu skysčio kiekiu ir jas galima vartoti valgymo metu arba nepriklausomai nuo jo. Pavartojus per burną gali būti jaučiamas kartus levetiracetamo skonis. Paros dozė padalinama į dvi lygias dalis.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba kitiems pirolidono dariniams, arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Inkstų funkcijos sutrikimas
Skiriant levetiracetamo pacientams, kuriems yra sutrikusi inkstų funkcija, dozę gali tekti patikslinti. Prieš parenkant dozę pacientams, turintiems sunkų kepenų funkcijos nepakankamumą, rekomenduojama prieš tai įvertinti inkstų funkciją (žr. 4.2 skyrių).

Ūminis inkstų pažeidimas
Levetiracetamo vartojimas labai retais atvejais buvo susijęs su ūminiu inkstų pažeidimu, kurio pasireiškimo laikas nuo kelių dienų iki kelių mėnesių.

Kraujo ląstelių kiekis
Vartojant levetiracetamo, retais atvejais buvo nustatytas sumažėjęs kraujo ląstelių kiekis (neutropenija, agranulocitozė, leukopenija, trombocitopenija ir pancitopenija), paprastai gydymo pradžioje. Pacientams, kuriems yra reikšmingas silpnumas, karščiavimas, pasikartojančios infekcijos ar krešėjimo sutrikimai, patariama nustatyti kraujo ląstelių kiekį (žr. 4.8 skyrių).

Savižudybės
Savižudybių, bandymų nusižudyti ir minčių apie savižudybę buvo užregistruota ligoniams, kurie buvo gydomi antiepilepsiniais vaistais (įskaitant ir levetiracetamu). Atsitiktinių imčių placebu kontroliuojamų vaistinių preparatų nuo epilepsijos klinikinių tyrimų metaanalizės duomenys taip pat parodė šiek tiek padidėjusią minčių apie savižudybę ir bandymo nusižudyti riziką. Šios rizikos mechanizmas nėra aiškus.

Taigi, pacientai turi būti stebimi dėl depresijos požymių ir/ar minčių apie savižudybę bei bandymo nusižudyti požymių ir atitinkamas gydymas turi būti apsvarstytas. Ligonius (ir jų globėjus) reikia įspėti, kad kreiptųsi į gydytoją dėl patarimo, jei pasireiškia depresijos požymių ir/ar minčių apie savižudybę bei bandymo nusižudyti požymių.

Nenormalus ir agresyvus elgesys
Levetiracetamas gali sukelti psichozinius simptomus ir elgesio anomalijas, įskaitant dirglumą ir agresyvumą. Pacientus, gydomus levetiracetamu, reikia stebėti, ar neatsiranda psichiatrinių požymių, rodančių svarbius nuotaikos ir (arba) asmenybės pokyčius. Pastebėjus tokį elgesį, reikia apsvarstyti galimybę koreguoti arba laipsniškai nutraukti gydymą. Jeigu svarstoma nutraukti gydymą, žr. 4.2 skyrių.

Priepuolių pasunkėjimas
Levetiracetamas, kaip ir kiti antiepilepsinių vaistų tipai, retai gali padidinti priepuolių dažnį ar paaštrinti jų sunkumą. Šis paradoksalus poveikis dažniausiai pasireiškė per pirmąjį mėnesį nuo levetiracetamo vartojimo pradžios ar po dozės padidinimo ir išnykdavo nutraukus vaisto vartojimą ar sumažinus dozę. Epilepsijai pasunkėjus pacientai turėtų nedelsdami kreiptis į gydytoją. Pavyzdžiui, buvo gauta pranešimų apie veiksmingumo stoką arba priepuolių pasunkėjimą pacientams, sergantiems epilepsija, susijusia su nuo potencialų skirtumo priklausomų natrio kanalų alfa 8 subvieneto (SCN8A) mutacijomis.

Elektrokardiogramos QT intervalo pailgėjimas
Reti EKG QT intervalo pailgėjimo atvejai buvo pastebėti stebėjimo po pateikimo rinkai metu. Levetiracetamą reikia skirti atsargiai pacientams su pailgėjusiu QTc intervalu, pacientams, tuo pačiu metu gydomiems vaistiniais preparatais, turinčiais įtakos QTc intervalui, arba pacientams, sergantiems atitinkamomis širdies ligomis ar su elektrolitų pusiausvyros sutrikimu.

Vaikų populiacija
Tabletės netinka vartoti kūdikiams ir vaikams, jaunesniems kaip 6 metų.

Sukaupti duomenys nerodo, kad būtų įtakojamas vaikų augimas ir brendimas. Tačiau ilgalaikis poveikis vaikų mokymuisi, intelektui, augimui, endokrininės sistemos funkcijai, brendimui ir dauginimosi funkcijai lieka neaiškus.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Vaistiniai preparatai nuo epilepsijos
Iki patenkant preparatui į rinką, suaugusiųjų klinikiniais tyrimais nustatyta, kad levetiracetamas neturi įtakos esamų priešepilepsinių vaistinių preparatų (fenitoino, karbamazepino, valpro rūgšties, fenobarbitalio, lamotrigino, gabapentino ir primidono) koncentracijai kraujo serume ir šie minėti priešepilepsiniai vaistiniai preparatai neturi įtakos levetiracetamo farmakokinetikai.

Kaip ir suaugusiesiems, vaikams nėra kliniškai ryškių vaistinio preparato sąveikų, levetiracetamo gaunant 60 mg/kg per parą.
Retrospektyvus epilepsija sergančių vaikų ir paauglių (nuo 4 iki 17 metų) farmakokinetinės sąveikos vertinimas patvirtino, kad papildomas gydymas geriamuoju levetiracetamu kartu vartojamų karbamazepino ir valproato pusiausvyrinei koncentracijai kraujo serume įtakos neturėjo. Tačiau duomenys rodo, kad fermentus aktyvinantys priešepilepsiniai vaistiniai preparatai vaikams 20% padidina levetiracetamo klirensą. Dozės koreguoti nereikia.

Probenicidas
Nustatyta, kad inkstų kanalėlių sekreciją blokuojantis preparatas probenicidas, skiriamas po 500 mg 4 kartus per parą, slopina pirminio metabolito, bet ne levetiracetamo inkstų klirensą. Nežiūrint to, šio metabolito koncentracija kraujyje išlieka nedidelė.

Metotreksatas
Kartu vartojant levetiracetamo ir metotreksato buvo stebėtas sumažėjęs metotreksato klirensas, dėl ko padidėjo/pailgėjo metotreksato koncentracija kraujyje iki potencialiai pavojingo toksinio lygio. Pacientams, kartu vartojantiems šių abiejų vaistinių preparatų, reikia atidžiai stebėti metotreksato ir levetiracetamo kiekius kraujyje.

Geriamieji kontraceptikai ir kitos farmakokinetinės sąveikos
Kasdien vartojamas levetiracetamas (po 1 000 mg per parą) neturėjo įtakos geriamųjų kontraceptikų (etinilestradiolio ir levonorgestrelio) farmakokinetikai; hormonų (luteinizuojančio hormono ir progesterono) kiekis nepakito. Levetiracetamas (dozėmis iki 2 000 mg per parą) neturėjo įtakos digoksino ir varfarino farmakokinetikai; protrombino laikas nepakito. Digoksinas, geriamieji kontraceptikai ir varfarinas neveikė kartu vartojamo levetiracetamo farmakokinetikos.

Vidurius laisvinantys vaistiniai preparatai
Buvo pavienių pranešimų apie sumažėjusį levetiracetamo veiksmingumą, kai osmosinio poveikio vidurius laisvinatis makrogolis buvo vartojamas kartu su geriamuoju levetiracetamu. Todėl makrogolio negalima gerti vieną valandą prieš ir vieną valandą po levetiracetamo vartojimo.

Maistas ir alkoholis
Maisto vartojimas nekeitė levetiracetamo rezorbcijos dydžio, tačiau rezorbcijos greitis kiek sumažėjo. Duomenų apie levetiracetamo sąveiką su alkoholiu nėra.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingos moterys
Vaisingoms moterims turi būti suteikta specialisto konsultacija. Jeigu moteris planuoja pastoti, gydymą levetiracetamu būtina peržiūrėti. Kaip ir su visais priešepilepsiniais vaistiniais preparatais, reikia vengti nutraukti levetiracetamo vartojimą staiga, nes tai gali sukelti priepuolių proveržį, kurio pasekmės moteriai ir negimusiam vaikui gali būti pavojingos. Kai įmanoma, pirmenybę reikia teikti monoterapijai, nes gydymas keliais priešepilepsiniais vaistiniais preparatais gali būti susijęs su didesne įgimtų apsigimimų rizika negu monoterapija, priklausomai nuo to, kokie kiti priešepilepsiniai vaistiniai preparatai yra skiriami.

Nėštumas
Vaistiniam preparatui esant rinkoje gautas didelis kiekis duomenų apie nėščias moteris, kurios buvo gydomos levetiracetamo monoterapija (duomenys daugiau nei apie 1800 nėščių moterų, tarp kurių daugiau nei 1 500 ekspoziciją patyrė per pirmąjį trimestrą), nerodo didelių įgimtų apsigimimų rizikos padidėjimo. Yra tik nedidelis kiekis duomenų apie vaikų, kurie taikant monoterapiją patyrė Keppra ekspoziciją *in utero*, nervų sistemos vystymąsi. Tačiau esami epidemiologiniai tyrimai (su maždaug 100 vaikų) nerodo, kad nervų sistemos vystymosi sutrikimų arba vėlavimo rizika padidėtų.
Jei atlikus atidų įvertinimą manoma, kad kliniškai reikalinga, levetiracetamas gali būti vartojamas nėštumo metu. Tokiu atveju rekomenduojama vartoti mažiausią veiksmingą dozę.
Fiziologiniai pakitimai nėštumo metu gali paveikti levetiracetamo koncentraciją. Nėštumo metu levetiracetamo koncentracija plazmoje sumažėjo. Šis sumažėjimas yra labiau išreikštas trečiuoju nėštumo trimestru (iki 60 % nuo pradinės koncentracijos prieš nėštumą). Būtina užtikrinti tinkamą nėščių moterų, gydomų levetiracetamu, stebėjimą.

Žindymas
Levetiracetamas išsiskiria į motinos pieną. Todėl kūdikio žindyti nerekomenduojama. Tačiau jei gydymas levetiracetamu žindymo metu yra reikalingas, gydymo nauda ir keliamas pavojus turi būti apsvarstyti, atsižvelgiant į žindymo svarbą.

Vaisingumas
Su gyvūnais atlikti tyrimai neparodė jokio poveikio vaisingumui (žr. 5.3 skyrių). Klinikinių duomenų nėra, galimas pavojus žmogui nežinomas.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Levetiracetamas gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai arba vidutiniškai. Kai kuriems pacientams dėl skirtingo atskirų individų jautrumo gali pasireikšti somnolencija ar kiti su centrine nervų sistema susiję simptomai, ypatingai gydymo pradžioje arba padidinus dozę. Todėl tokiems pacientams rekomenduojama būti atsargiems, kai jie atlieka įgūdžių reikalaujančias užduotis, pvz., vairuoja transporto priemones ar dirba su mechanizmais. Pacientams patariama nevairuoti transporto priemonių ir nedirbti su mechanizmais iki tol, kol nenustatoma, kad vaisto vartojimas neveikia gebėjimo atlikti šiuos darbus.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Dažniausios praneštos nepageidaujamos reakcijos buvo nazofaringitas, somnolencija, galvos skausmas, nuovargis ir galvos svaigimas. Toliau pateiktos nepageidaujamų reakcijų duomenys yra paremti apibendrinta placebo kontroliuojamų klinikinių tyrimų, kuriuose buvo tiriamos visos indikacijos ir dalyvavo 3 416 pacientų, gydytų levetiracetamu, analize. Šie duomenys papildyti gautaisiais vartojus levetiracetamą atitinkamų atvirų pratęsimo tyrimų metu, taip pat ir vaistiniui preparatui patekus į rinką. Levetiracetamo saugumo duomenys paprastai yra panašūs visose amžiaus grupėse (suaugusiesiems ir vaikams) ir visose patvirtintose epilepsijos indikacijose.

Nepageidaujamų reakcijų išvardinimas

Nepageidaujamos reakcijos, kurios buvo nustatytos klinikinių tyrimų (suaugusiųjų, paauglių, vaikų ir kūdikių >1 mėn.) metu ir po vaisto patekimo į rinką, yra išvardytos žemiau pateikiamoje lentelėje pagal organų sistemų klases bei pagal dažnį. Nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka ir jų dažnis apibūdinamas taip: labai dažni (≥1/10), dažni (nuo ≥1/100 iki <1/10); nedažni (nuo ≥1/1 000 iki <1/100); reti (nuo ≥1/10 000 iki <1/1 000) ir labai reti (<1/10 000).

Organų sistemų klasės pagal MedDRA	Dažnumo kategorija				
	Labai dažni	Dažni	Nedažni	Reti	Labai reti
Infekcijos ir infestacijos	Nazofaringitas			Infekcija	
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai			Thrombocitopenija, leukopenija	Pancitopenija, neutropenija, agranulocitozė	
Imuninės sistemos sutrikimai				Reakcija į vaistą, pasireiškianti eozinofilija ir sisteminiais simptomais (angl., *Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms* – DRESS)[1], padidėjęs jautrumas (įskaitant angioneurozinę edemą ir anafilaksiją)	
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai		Anoreksija	Kūno svorio sumažėjimas, kūno svorio padidėjimas	Hiponatremija	
Psichikos sutrikimai		Depresija, priešiškumas/agresija, nerimas, nemiga, nervingumas/irzlumas	Bandymas žudytis, suicidinės mintys, psichoziniai sutrikimai, nenormalus elgesys, haliucinacijos, pyktis, sumišimo būsena, panikos priepuolis, emocinis nepastovumas/nuotaikos svyravimai, susijaudinimas	Įvykdyta savižudybė, asmenybės sutrikimas, pakitęs mąstymas, delyras	Obsesinis kompulsinis sutrikimas[2]
Nervų sistemos sutrikimai	Somnolencija, galvos skausmas	Traukuliai, pusiausvyros sutrikimai, galvos svaigimas, letargija, drebulys	Amnezija, atminties pablogėjimas, sutrikusi koordinacija/ataksija, parestezija,	Choreoatetozė, diskinezija, hiperkinezija, eisenos sutrikimas, encefalopatija, priepuolių pasunkėjimas,	

Organų sistemų klasės pagal MedDRA	Dažnumo kategorija				
	Labai dažni	Dažni	Nedažni	Reti	Labai reti
			dėmesio sutrikimai	piktybinis neurolepsinis sindromas(3)	
Akių sutrikimai			Diplopija, sutrikęs regėjimas		
Ausų ir labirintų sutrikimai		Galvos svaigimas (vertigo)			
Širdies sutrikimai				QT intervalo elektrokardiogramoje pailgėjimas	
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai		Kosulys			
Virškinimo trakto sutrikimai		Pilvo skausmas, viduriavimas, dispepsija, vėmimas, pykinimas		Pankreatitas	
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai			Pakitę kepenų funkcijos tyrimo rezultatai	Kepenų nepakankamumas, hepatitas	
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai				Ūminis inkstų pažeidimas	
Odos ir poodinio audinio sutrikimai		Bėrimas	Alopecija, egzema, niežulys	Toksinė epidermio nekrolizė, Stivenso-Džonsono sindromas, daugiaformė eritema	
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai			Raumenų silpnumas, mialgija	Rabdomiolizė ir kreatinfosfokinazės aktyvumo padidėjimas kraujyje(3)	
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai		Astenija / nuovargis			
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos			Susižalojimas		

(1) Žr. „Atrinktų nepageidaujamų reakcijų aprašymas“.
(2)Vykdant stebėjimą po pateikimo rinkai buvo užfiksuoti labai reti obsesinių kompulsinių sutrikimų (OKS) atsiradimo atvejai pacientams, kurie anksčiau yra turėję OKS arba psichikos sutrikimų.
(3) Paplitimas reikšmingai didesnis japonams pacientams, lyginant su ne japonais pacientais.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų aprašymas

Kelių organų padidėjusio jautrumo reakcijos
Levetiracetamu gydytiems pacientams retai fiksuotos kelių organų padidėjusio jautrumo reakcijos (tai dar vadinama reakcija į vaistinį preparatą patiriant eozinofiliją ir sisteminius simptomus, DRESS). Klinikiniai pasireiškimai gali atsirasti praėjus 2–8 savaitėms po gydymo pradžios. Šių reakcijų išraiška būna įvairi, tačiau paprastai jos pasireiškia karščiavimu, išbėrimu, veido edema, limfadenopatijomis, hematologinių rodmenų pokyčiais ir gali būti susijusios su įvairių organų sistemų, daugiausia kepenų, pažaidomis. Jeigu įtariama kelių organų padidėjusio jautrumo reakcija, levetiracetamo vartojimą reikia nutraukti.

Anoreksijos išsivystymo rizika yra didesnė, jei levetiracetamas skiriamas kartu su topiramatu.
Nustatyti keletas alopecijos atvejų, kai nutraukus gydymą Keppra, plaukai ataugo.
Kai kuriais pancitopenijos atvejais buvo nustatytas kaulų čiulpų slopinimas.

Encefalopatijos atvejai paprastai pasireiškė gydymo pradžioje (praėjus nuo kelių dienų iki kelių mėnesių) ir išnyko nutraukus gydymą.

Vaikų populiacija

Placebo kontroliuojamų ir atvirų pratęsimo tyrimų metu 190 pacientų nuo 1 mėn. iki mažiau kaip 4 metų amžiaus buvo gydomi levetiracetamu. Šešiasdešimt iš šių pacientų buvo gydomi levetiracetamu placebo kontroliuojamuose tyrimuose. Placebo kontroliuojamų ir atvirų pratęsimo tyrimų metu 645 pacientai nuo 4 iki 16 metų amžiaus buvo gydomi levetiracetamu. 233 iš šių pacientų buvo gydomi levetiracetamu placebo kontroliuojamuose tyrimuose. Abiejose šiose vaikų amžiaus grupėse šie duomenys yra papildyti vartojant levetiracetamą, jam patekus į rinką.

Be to, 101 jaunesnis kaip 12 mėnesių kūdikis dalyvavo poregistraciniame saugumo tyrime. Jaunesniems kaip 12 mėnesių kūdikiams, sergantiems epilepsija, jokių naujų levetiracetamo vartojimo saugumo problemų nenustatyta.

Levetiracetamo nepageidaujamų reakcijų duomenys paprastai yra panašūs visose amžiaus grupėse ir visose patvirtintose epilepsijos indikacijose. Placebo kontroliuojamų tyrimų vaisto saugumo analizė vaikams atitiko suaugusiųjų, gydytų levetiracetamu, saugumo duomenis, išskyrus elgesio ir psichikos nepageidaujamas reakcijas, kurios vaikams pasireiškė dažniau negu suaugusiesiems. Vėmimas (labai dažnai 11,2%), susijaudinimas (dažnai 3,4%), nuotaikos svyravimai (dažnai 2,1%), emocinis nepastovumas (dažnai 1,7%), agresija (dažnai 8,2%), nenormalus elgesys (dažnai 5,6%) ir letargija (dažnai 3,9%) 4-16 metų amžiaus vaikams ir paaugliams pasireiškė dažniau negu kitose amžiaus grupėse ar bendruose saugumo duomenyse. Irzlumas (labai dažnai 11,7%) ir sutrikusi koordinacija (dažnai 3,3%) kūdikiams ir vaikams nuo 1 mėn. iki mažiau kaip 4 metų amžiaus pasireiškė dažniau negu kitose amžiaus grupėse ar bendruose saugumo duomenyse.

Dvigubai aklame, placebu kontroliuojamame saugumo tyrime vaikams, naudojant ne mažesnio saugumo modelį, buvo vertintas kognityvinis ir neuropsichologinis levetiracetamo poveikis 4-16 metų vaikams, sergantiems židinine epilepsija. Nustatyta, kad Keppra nesiskyrė nuo placebo (nebuvo mažiau saugus) lyginant pokyčius nuo pradžių grupėje iki protokolo pagal Leiter-R dėmesio ir atminties indeksą, atminties atrankos sudėtinį indeksą. Rezultatai, susiję su elgsenos ir emocinės būklės tyrimais parodė pablogėjimą levetiracetamu gydytiems pacientams pagal agresyvų elgesį, kuris buvo įvertintas standartizuotu sisteminiu būdu, naudojant patvirtintą klausimyną (Achenbach vaikų elgsenos skalę). Tačiau pacientų, vartojusių levetiracetamo ilgalaikiame atvirame stebėjimo tyrime, elgsenos ir emocinio funkcionavimo blogėjimo nestebėta, o konkrečiai agresyvumo rodikliai nebuvo blogesni nei pradžioje.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas
Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Simptomai

Perdozavusį Keppra pacientą gali apimti somnolencija, ažitacija, pasireikšti agresyvumas, sutrikti sąmonė, vystytis kvėpavimo slopinimas ir koma.

Pagalba perdozavimo atveju

Ūminio perdozavimo atveju patartina plauti skrandį arba sukelti vėmimą.
Specifinio levetiracetamo priešnuodžio nėra. Perdozavimo gydymas yra simptominis, galima atlikti hemodializę. Hemodializės metu pašalinama apie 60% levetiracetamo ir 74% pirminio metabolito.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – priešepilepsiniai vaistiniai preparatai, kiti priešepilepsiniai vaistiniai preparatai, ATC kodas – N03AX14.
Veiklioji medžiaga – levetiracetamas yra pirolidono darinys (α-etil-2-okso-1-pirolidino acetamido S-enantiomeras), kurio cheminė struktūra yra kitokia negu kitų priešepilepsinių vaistinių preparatų veikliųjų medžiagų.

Veikimo mechanizmas

Levetiracetamo veikimo mechanizmas dar nėra pilnai ištirtas. *In vitro* ir *in vivo* atlikti tyrimai leidžia daryti prielaidą, kad levetiracetamas nesutrikdo pagrindinių ląstelės charakteristikų ir normalios neurotransmisijos.
In vitro atlikti tyrimai rodo, kad levetiracetamas veikia Ca^{2+} koncentraciją neurone, dalinai slopindamas N-tipo Ca^{2+} sroves ir sumažindamas Ca^{2+} atsipalaidimą iš jo atsargų neurone. Be to, jis dalinai slopina cinko ir β-karbolinų indukuotas GASR ir glicino valdomas sroves. Dar daugiau, *in vitro* tyrimais nustatyta, kad levetiracetamas jungiasi su specifinėmis graužikų smegenų audinio vietomis. Ši jungimosi vieta yra sinapsinės pūslelės baltymas 2A, kuris, kaip manoma, dalyvauja pūslelės sintezėje ir neurotransmiterių egzocitozėje. Levetiracetamas ir jam struktūriškai giminingi analogai išsidėsto tam tikra eile pagal jų afinitetą jungčiai su sinapsinės pūslelės baltymu 2A. Šio afiniteto laipsnis koreliuoja su junginių prieštraukuliniu apsauginiu aktyvumu naudojant audiogeninį epilepsijos modelį su pelėmis. Šie tyrimai leidžia manyti, kad sąveika tarp levetiracetamo ir sinapsinės pūslelės baltymo 2A gali sąlygoti vaistinio preparato priešepilepsinio veikimo mechanizmą.

Farmakodinaminis poveikis

Levetiracetamo priešepilepsinio poveikio spektras yra platus. Nustatyta, kad, naudojant gyvūnų židininių ir pirminių generalizuotų epilepsijos priepuolių modelius, jis apsaugo nuo priepuolių, neturi prokonvulsinio poveikio. Pirminis metabolitas yra neveiksmingas. Vaisto veiksmingumas žmonėms tiek židininės, tiek ir generalizuotos epilepsijos sąlygomis (epilepsiforminė iškrova/fotoparoksizminis atsakas) patvirtino platų levetiracetamo farmakologinio poveikio spektrą.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Papildomas suaugusiųjų, paauglių, vaikų ir kūdikių nuo 1 mėn. amžiaus, sergančių epilepsija, židininių traukulių priepuolių su ar be antrinės generalizacijos gydymas.

Suaugusiesiems levetiracetamo veiksmingumas buvo įrodytas 3 dvigubai koduotuose, placebu kontroliuojamuose tyrimuose su 1 000 mg, 2 000 mg, 3 000 mg per parą, skiriant 2 padalintomis dozėmis, kai gydymo trukmė buvo iki 18 savaičių. Apibendrinta analizė parodė, kad pacientų, kuriems 50% ir daugiau nuo pradinio lygio sumažėjo dalinių traukulių priepuolių dažnis per savaitę, esant nuolatinėms dozėms (12/14 savaičių), dalis buvo 27,7%, 31,6% ir 41,3%, naudojusių 1 000, 2 000 ir 3 000 mg levetiracetamo atitinkamai ir 12,6% pacientų su placebo.

Vaikų populiacija

Vaikams (nuo 4 iki 16 m.) levetiracetamo veiksmingumas buvo įrodytas dvigubai koduotame, placebu kontroliuojamame tyrime, kuriame dalyvavo 198 pacientai ir gydymas truko 14 savaičių. Šiame tyrime pacientams levetiracetamas buvo skiriamas fiksuota 60 mg/kg/per parą (du kartus per parą) doze. 44,6% levetiracetamu gydytų pacientų ir 19,6% placebo pacientų židininių traukulių priepuolių dažnis per savaitę sumažėjo 50% ar daugiau, palyginti su pradiniu lygiu. 11,4% nuolat gydomų pacientų neturėjo traukulių per paskutinius 6 mėnesius, o 7,2% nebuvo traukulių bent 1 metus.

Vaikams (nuo 1 mėn. iki <4 metų) levetiracetamo veiksmingumas buvo įrodytas dvigubai koduotame, placebu kontroliuojamame tyrime, kuriame dalyvavo 116 pacientų ir gydymas truko 5 dienas. Šiame tyrime geriamojo tirpalo paros dozė pacientams buvo 20 mg/kg, 25 mg/kg, 40 mg/kg ar 50 mg/kg, remiantis jų dozės priderinimo pagal amžių schema. Šiame tyrime kūdikiams nuo 1 mėn iki <6 mėn 20 mg/kg per parą dozė buvo palaipsniui didinama iki 40 mg/kg per parą; kūdikiams ir vaikams nuo 6 mėn. iki <4 metų 25 mg/kg per parą dozė buvo palaipsniui didinama iki 50 mg/kg per parą. Bendra paros dozė buvo vartojama 2 kartus per parą.
Pirminis veiksmingumo matas buvo atsako dažnis (pacientų, kuriems 50 ir daugiau procentų sumažėjo dalinių priepuolių skaičius per parą), nustatytas centre dirbančio vertintojo, aklu metodu analizuojant 48 valandų video elektroencefalogramą (EEG). Veiksmingumo analizė atlikta 109 pacientams, kuriems atlikta bent 24 valandų trukmės video EEG pradinio ir vertinimo periodo metu. 43,6% levetiracetamu gydytų pacientų ir 19,6% placebo gavusių pacientų priskirti efektyvaus atsako grupei. Rezultatai skirtingo amžiaus grupėse nesiskyrė. Esant pastoviam nuolatiniam gydymui, 8,6% pacientų neturėjo traukulių per paskutinius 6 mėnesius ir 7,8% nebuvo traukulių bent 1 metus.
35 jaunesni kaip 1 metų kūdikiai su židininiais (daliniais) epilepsijos priepuoliais, iš kurių 13 buvo jaunesni kaip 6 mėn., dalyvavo klinikiniuose tyrimuose.

Monoterapija, gydant židininių traukulių priepuolius su ar be antrinės generalizacijos, pacientams nuo 16 metų amžiaus, kuriems naujai diagnozuota epilepsija.

Levetiracetamo veiksmingumas monoterapijoje buvo įrodytas dvigubai koduotame, lygiagrečių grupių, palyginamojoje su kontroliuojamo atsipalaidavimo (CR) karbamazepinu tyrime su 576 pacientais (16 metų ir vyresniais), kuriems naujai arba neseniai diagnozuota epilepsija.
Pacientai turi turėti nesukeltus židininius traukulius arba tik su generalizuotais toniniais-kloniniais traukuliais. Pacientai buvo randomizuoti į karbamazepino CR 400–1200 mg/per parą arba levetiracetamo 1 000–3 000 mg/per parą grupes, gydymo trukmė – iki 121 savaitės priklausomai nuo atsako.
Šeši mėnesiai be traukulių buvo pasiekta 73,0% levetiracetamu gydytų pacientų ir 72,8% karbamazepinu CR gydytų pacientų, koreguotas absoliutus skirtumas tarp gydymų yra 0,2% (95% PI: -7,8 8,2). Daugiau nei pusei tiriamųjų nebuvo traukulių 12 mėnesių (56,6% ir 58,5% tiriamųjų, atitinkamai su levetiracetamu ir karbamazepinu CR).

Tyrime, atspindinčioje klinikinę patirtį, kartu skiriamų priešepilepsinių vaistinių preparatų vartojimą galima nutraukti ribotam skaičiui pacientų, kurie buvo papildomai gydyti levetiracetamu (36 suaugusieji pacientai iš 69).

Papildomas suaugusiųjų ir paauglių nuo 12 metų amžiaus, sergančių jaunatvine mioklonine epilepsija, miokloninių traukulių gydymas.

Levetiracetamo veiksmingumas buvo įrodytas dvigubai koduotame, placebu kontroliuojamame 16 savaičių trukmės tyrime su 12 metų amžiaus ir vyresniais pacientais, kenčiančiais nuo idiopatinės generalizuotos epilepsijos su miokloniniais traukuliais esant įvairiems sindromams. Dauguma pacientų sirgo jaunatvine mioklonine epilepsija.
Šiame tyrime levetircetamo dozė buvo 3 000 mg/per parą, skiriama per 2 kartus.
58,3% levetiracetamu gydytų pacientų ir 23,3% placebo pacientų mažiausiai 50% sumažėjo dienų, kai įvyksta miokloniniai traukuliai. Esant nepertraukiamam, ilgalaikiam gydymui, 28,6% pacientų neturėjo miokloninių traukulių bent 6 mėnesius, o 21,0% pacientų neturėjo traukulių bent 1 metus.

Papildoma terapija, gydant suaugusiųjų ir paauglių nuo 12 metų amžiaus su idiopatine generalizuota epilepsija, pirminius generalizuotus toninius-kloninius traukulius.

Levetiracetamo efektyvumas buvo įrodytas 24 savaičių trukmės dvigubai koduotame, placebu kontroliuojamame tyrime, kuri apima suaugusiuosius, paauglius ir ribotą skaičių vaikų, sergančių idiopatine generalizuota epilepsija su pirminiais generalizuotais toniniais-kloniniais (PGTK) traukuliais, esant įvairiems sindromams (jaunatvinei miokloninei epilepsijai, jaunatvinei ir vaikų epilepsinei absencijai arba epilepsijai su „Grand Mal“ traukuliais pabundant).
Šiame tyrime levetiracetamo dozė buvo 3 000 mg/per parą suaugusiesiems arba 60 mg/kg/per parą vaikams, dalinant dozę į 2 dalis.
72,2% levetiracetamu gydytų pacientų ir 45,2% placebo pacientų 50% ar daugiau sumažėjo PGTK traukulių dažnis per savaitę. Esant nepertraukiamam ilgalaikiam gydymui, 47,4% pacientų neturėjo toninių-kloninių traukulių bent 6 mėnesius, o 31,5% neturėjo toninių-kloninių traukulių bent 1 metus.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Levetiracetamas yra gerai tirpus ir skvarbus junginys. Jo farmakokinetinis profilis yra tiesinis; svyravimai (tiek imant atskirą individą, tiek ir jų grupes) yra nedideli. Vartojant vaistą kartotinai, jo klirensas nesikeičia. Duomenų apie koki nors lyties, rasės ar paros laiko poveikį vaisto farmakokinetikai nėra. Sveikų savanorių ir epilepsija sergančių pacientų organizme vaisto farmakokinetika yra panaši.

Dėl visiškos ir tiesinės rezorbcijos vaisto koncentraciją plazmoje galima prognozuoti pagal geriamąją levetiracetamo dozę, išreikštą mg/kg kūno svorio. Todėl levetiracetamo koncentracijos kraujo plazmoje stebėti nereikia.

Suaugusiesiems ir vaikams nustatyta reikšminga koreliacija tarp vaisto koncentracijos seilėse ir kraujo plazmoje (koncentracijos seilėse ir kraujo plazmoje santykis svyravo nuo 1 iki 1,7, kai buvo vartojamos geriamosios tabletės bei praėjus 4 valandoms po geriamojo tirpalo vartojimo).

<u>Suaugusieji ir paaugliai</u>

<u>Absorbcija</u>

Išgertas levetiracetamas greitai rezorbuojasi. Išgerto vaisto biologinis prieinamumas yra beveik 100%. Išgerto vaisto didžiausia koncentracija plazmoje (C_{max}) susidaro po 1,3 val. Kai vaisto geriama 2 kartus per parą, jo pastovioji koncentracija kraujo plazmoje nusistovi po 2 dienų.
Išgėrus vienkartinę 1 000 mg dozę arba vartojant po 1 000 mg 2 kartus per parą kartotinai, didžiausia koncentracija (C_{max}) paprastai būna atitinkamai 31 ir 43 µg/ml.
Rezorbcijos apimtis nuo dozės ir nuo maisto nepriklauso.

<u>Pasiskirstymas</u>

Duomenų apie pasiskirstymą žmogaus organizmo audiniuose nėra.
Nei levetiracetamas, nei jo pirminis metabolitas reikšmingai nesijungia su plazmos baltymais (<10%).
Levetiracetamo pasiskirstymo tūris yra apie 0,5-0,7 l/kg – vertė, artima bendram organizmo vandens tūriui.

Biotransformacija

Žmogaus organizme levetiracetamas metabolizuojamas nedaug. Pagrindinis metabolizmo kelias (24% dozės) yra acetamido grupės fermentinė hidrolizė. Pirminio metabolito (ucb L057) susidaryme kepenų citochromo P_{450} izoformos nedalyvauja. Levetiracetamo acetamido grupės hidrolizė nustatoma daugelyje audinių, įskaitant ir kraujo kūnelius. Metabolitas ucb L057 yra farmakologiškai neaktyvus.

Taip pat buvo identifikuoti du kiti metabolitai (nedideli kiekiai). Pirmasis iš jų susidaro hidroksilinant pirolidono žiedą (1,6% dozės), antrasis – atveriant pirolidono žiedą (0,9% dozės). Kiti neidentifikuoti komponentai sudarė tik 0,6% nuo suvartotos dozės.

Nei levetiracetamo, nei jo pirminio metabolito enantiomerinė interkoversija (t.y. vieno enantiomero virtimas kitu) *in vivo* sąlygomis neaptikta.

Tyrimais *in vitro* nustatyta, kad levetiracetamas ir jo pirminis metabolitas neslopina pagrindinių žmogaus kepenų citochromo P_{450} izoformų (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ir 1A2), gliukuronilo transferazės (UGT1A1 ir UGT1A6) ir epoksido hidroksilazės veiklos. Be to, *in vitro* levetiracetamas neveikia valpro rūgšties gliukuronizacijos.
Žmonių hepatocitų kultūroje levetiracetamas turėjo mažą arba neturėjo jokio poveikio CYP1A2, SULT1E1 ar UGT1A1. Levetiracetamas silpnai sužadina CYP2B6 ir CYP3A4. Tarpusavio sąveikos tyrimų *in vitro* ir *in vivo* su geriamaisiais kontraceptikais, digoksinu ir varfarinu duomenys rodo, kad reikšmingas fermentų sužadinimas *in vivo* yra mažai tikėtinas. Todėl Keppra sąveika su kitomis medžiagomis arba atvirkščiai yra mažai tikėtina.

Eliminacija

Levetiracetamo pusinės eliminacijos laikas suaugusiesiems buvo 7±1 val. ir nekito keičiant dozę, vartojimo būdą ar vartojant vaistą kartotinai. Vidutinis suminis kūno klirensas buvo 0,96 ml/min./kg.

Pagrindinis vaisto išskyrimo kelias – su šlapimu (vidutiniškai 95% nuo išgertos dozės; per 48 valandas išsiskyrė apie 93% vaisto dozės). Tik 0,3% vaisto dozės išsiskiria su išmatomis.
Kumuliacinė levetiracetamo ir jo pirminio metabolito eliminacija su šlapimu per pirmąsias 48 valandas sudarė atitinkamai 66% ir 24% dozės.
Levetiracetamo ir ucb L057 inkstų klirensas buvo atitinkamai 0,6 ir 4,2 ml/min./kg, o tai rodo, kad levetiracetamas išskiriamas glomerulų filtracijos būdu su vėlesne kanalėlių reabsorbcija. Be to, tai rodo, kad pirminis metabolitas be glomerulų filtracijos taip pat išskiriamas ir aktyvia sekrecija per inkstų kanalėlius. Levetiracetamo eliminacija koreliuoja su kreatinino klirensu.

Senyvi žmonės

Senyviems žmonėms pusinės eliminacijos laikas pailgėja apie 40% (nuo 10 iki 11 valandų). Tai priklauso nuo šiai populiacijai būdingo inkstų funkcijos susilpnėjimo (žr. 4.2 skyrių).

Inkstų funkcijos sutrikimas

Ir levetiracetamo, ir jo pirminio metabolito menamas organizmo klirensas koreliuoja su kreatinino klirensu. Todėl pacientams, kuriems yra vidutinio ar sunkaus laipsnio inkstų sutrikimas, Keppra dozes rekomenduojama koreguoti pagal kreatinino klirensą (žr. 4.2 skyrių).

Suaugusiems tiriamiesiems, sergantiems galutine (anurine) inkstų ligos stadija, pusinės eliminacijos laikas tarp dializių ir dializės metu buvo atitinkamai apytiksliai 25 ir 3,1 val.
Frakcinis levetiracetamo pašalinimas per standartinę 4 valandų hemodializės procedūrą buvo 51%.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Tiriamiesiems, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, reikšmingų levetiracetamo klirenso pokyčių nenustatyta. Daugumai tiriamųjų, sergančių sunkiu kepenų funkcijos sutrikimu, levetiracetamo klirensas dėl kartu esančio inkstų nepakankamumo sumažėjo daugiau nei 50% (žr. 4.2 skyrių).

Vaikų populiacija

Vaikai (nuo 4 iki 12 metų)

Epilepsija sergantiems vaikams (6-12 metų amžiaus) suvartojus vienkartinę geriamąją dozę (20 mg/kg kūno svorio), levetiracetamo pusinės eliminacijos laikas - 6 val. Perskaičiavus klirensą pagal kūno svorį, vaikų jis yra apie 30% didesnis nei epilepsija sergančių suaugusiųjų.

Duodant epilepsija sergantiems vaikams (4-12 metų) gerti vaisto (20-60 mg/kg kūno svorio per parą) kartotinai, levetiracetamas absorbavosi greitai. Didžiausia koncentracija kraujo plazmoje išgėrus vaisto buvo po 0,5-1 valandos. Buvo nustatyta, jog didžiausios koncentracijos kraujo plazmoje bei ploto po kreive (AUC) didėjimas buvo linijinis ir nuo dozės priklausomas. Pusinės eliminacijos laikas buvo apie 5 val. Menamas organizmo klirensas buvo 1,1 ml/min./kg kūno svorio.

Kūdikiai ir vaikai (nuo 1 mėn. iki 4 metų)

Išgėrus epilepsija sergantiems vaikams (nuo 1 mėn. iki 4 metų) vienkartinę 100 mg/ml geriamojo tirpalo dozę (20 mg/kg kūno svorio), levetiracetamas greitai absorbavosi ir didžiausia koncentracija kraujo plazmoje susidarė apytikriai po 1 val. Farmakokinetikos duomenys rodo, kad pusinės eliminacijos laikas buvo trumpesnis (5,3 val.) negu suaugusiųjų (7,2 val.) ir menamas organizmo klirensas buvo greitesnis (1,5 ml/min./kg kūno svorio) negu suaugusiųjų (0,96 ml/min./kg kūno svorio).

Populiacijos farmakokinetinėje analizėje, atliktoje pacientams nuo 1 mėn. iki 16 metų, kūno masė reikšmingai koreliavo su tariamuoju klirensu (klirensas didėjo, didėjant kūno masei) ir tariamuoju pasiskirstymo tūriu. Amžius įtakojo abu parametrus. Šis poveikis buvo labiau išreikštas jaunesniems kūdikiams ir mažėjo su amžiumi, o ketverių metų amžiuje tapo nereikšmingu.

Abiejose populiacijos farmakokinetinėse analizėse tikrasis levetiracetamo klirensas padidėjo apie 20%, skiriant jį su kepenų fermentus indukuojančiais priešepilepsiniais vaistais.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Įprastų farmakologinio saugumo, genotoksiškumo, galimo kancerogeniškumo duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.
Nepageidaujamos reakcijos, kurios nepastebėtos klinikinių tyrimų su žmonėmis metu, tačiau aptiktos žiurkėms ir mažesniu laipsniu pelėms esant ekspozicijos lygiui panašiam kaip ir žmogaus organizme ir kurios gali turėti reikšmės klinikinėje praktikoje, buvo kepenų (matomai adaptaciniai) pokyčiai: padidėjęs kepenų svoris, centrinių skilčių hipertrofija, riebalinė infiltracija ir kepenų fermentų suaktyvėjimas kraujo plazmoje.

Nepageidaujamų reakcijų žiurkių patinų ar patelių vaisingumui ar dauginimosi funkcijai nebuvo stebima, kai tėvams ir F1 kartai buvo duodama iki 1800 mg/kg kūno svorio per parą (6 kartus didesnė už didžiausią rekomenduojamą žmogui paros dozę pagal mg/m^2).

Žiurkėms buvo atlikti du embiono-vaisiaus vystymosi tyrimai, skiriant 400 mg/kg, 1200 mg/kg ir 3600 mg/kg per parą. Skiriant 3600 mg/kg/per parą tik viename iš dviejų embiono-vaisiaus vystymosi tyrimų kiek sumažėjo vaisiaus svoris, tai buvo susiję su nežymiais skeleto formavimosi nukrypimais/nedidelėmis anomalijomis. Didesnio embrionų mirtingumo ar apsigimimų dažnio nenustatyta. Dozė, nesukelianti pašalinių reiškinių (NOAEL – *no observed adverse effect level*), buvo

3600 mg/kg/per parą palikuonių besilaukiančioms (12 kartų didesnės už didžiausią rekomenduojamą žmogui paros dozę pagal mg/m^2) ir 1200 mg/kg/per parą vaisiui.

Atlikti keturi embriono-vaisiaus vystymosi tyrimai su triušiais, tiriant 200 mg/kg, 600 mg/kg, 800 mg/kg, 1200 mg/kg ir 1800 mg/kg per parą dozes. 1800 mg/kg/per parą dozė pasižymėjo išreikštu toksiniu poveikiu patelėms ir vaisiaus masės sumažėjimu bei dažnesnėmis kardiovaskulinėmis ir skeleto anomalijomis. Dozė, nesukelianti pašalinių reiškinių (NOAEL) patelėms buvo <200 mg/kg/per parą, o vaisiui 200 mg/kg/per parą (tai atitinka maksimalią rekomenduojamą žmogui paros dozę pagal mg/m^2).
Perinatalinio ir postnatalinio vystymosi tyrimas buvo atliktas žiurkėms, skiriant 70 mg/kg, 350 mg/kg ir 1800 mg/kg per parą levetiracetamo dozes. NOAEL buvo ≥1800 mg/kg/per parą F0 patelėms ir F1 jauniklių išgyvenamumui, augimui ir vystymuisi iki nujunkymo (6 kartus didesnė už didžiausią rekomenduojamą žmogui paros dozę pagal mg/m^2).

Žiurkių ir šunų ką tik atvestų palikuonių ir jauniklių tyrimais nustatyta, kad nepageidaujamo poveikio įprastiniam vystymuisi ar brendimui nebuvo, kai gyvūnams buvo duodama iki 1800 mg/kg kūno svorio per parą (6 – 17 kartų didesnė už didžiausią rekomenduojamą žmogui paros dozę pagal mg/m^2).

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės branduolys:
Kroskarmeliozės natrio druska
Makrogolis 6000
Bevandenis koloidinis silicio dioksidas
Magnio stearatas

Dengiančioji plėvelė:
Iš dalies hidrolizuotas polivinilo alkoholis
Titano dioksidas (E171)
Makrogolis 3350
Talkas
Geltonasis geležies oksidas (E 172)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Aliuminio/PVC lizdinės plokštelės, sudėtos į kartono dėžutes po 10, 20, 30, 50, 60, 100, 120 plėvele dengtų tablečių ir sudėtines pakuotes po 200 (2 pakuotės po 100) plėvele dengtų tablečių.

Aliuminio/PVC perforuotos dalomosios lizdinės plokštelės, sudėtos į kartono dėžutes po 100 x 1 plėvele dengtą tabletę.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2000 m. rugsėjo 29 d.
Paskutinio perregistravimo data 2015 m. rugpjūčio 20 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje https://www.ema.europa.eu.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Keppra 750 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 750 mg levetiracetamo.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas:
Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 0,19 mg saulėlydžio geltonojo FCF (E110).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė.
Oranžinė, 18 mm pailga, su vagele, kurios vienoje pusėje įspaustas užrašas „ucb“ ir „750”.
Vagelė skirta tik tabletei perlaužti, kad būtų lengviau nuryti, bet ne jai padalyti į lygias dozes.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Keppra skiriama monoterapijai gydyti suaugusiesiems ir paaugliams, vyresniems nei 16 metų, kuriems naujai diagnozuota epilepsija ir yra židininių (dalinių) epilepsijos priepuolių su antrine generalizacija ar be jos.

Keppra skiriama kaip papildoma priemonė:
- gydyti epilepsija sergantiems suaugusiesiems, paaugliams, vaikams ir vyresniems kaip 1 mėn. kūdikiams, kuriems yra židininių (dalinių) epilepsijos priepuolių, lydimų antrinės generalizacijos ar be jos.
- gydant miokloninius traukulius suaugusiesiems ir paaugliams nuo 12 metų amžiaus su juveniline mioklonine epilepsija.
- gydyti suaugusiųjų ir vaikų nuo 12 metų amžiaus, sergančių idiopatine generalizuota epilepsija, pirminius generalizuotus toninius-kloninius traukulius.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Židininiai (daliniai) epilepsijos priepuoliai
Rekomenduojama monoterapijos dozė (16 metų ir vyresniems asmenims) ir papildomo gydymo dozė yra tokia pati, kaip aprašyta toliau.

Visos indikacijos

Suaugusiesiems (≥18 metų) ir paaugliams (nuo 12 iki 17 metų), kurių kūno svoris 50 kg ir didesnis

Pradinė terapinė dozė yra po 500 mg 2 kartus per parą. Tokią dozę galima pradėti vartoti jau nuo pirmosios gydymo dienos. Tačiau mažesnė pradinė po 250 mg 2 kartus per parą dozė gali būti skirta, remiantis gydytojo traukulių sumažėjimo poreikio įvertinimu, lyginant su galimu šalutiniu poveikiu. Po dviejų savaičių ji gali būti padidinta iki po 500 mg 2 kartus per parą.

Priklausomai nuo klinikinio atsako ir tolerancijos, paros dozę galima padidinti iki po 1 500 mg 2 kartus per parą. Dozę didinti ar mažinti galima po 250 mg ar 500 mg 2 kartus per parą kas 2-4 savaites.

Paaugliams (nuo 12 iki 17 metų), kurių kūno svoris mažesnis nei 50 kg, ir vaikams nuo 1 mėnesio amžiaus

Gydytojas, įvertinęs kūno svorį, amžių ir dozę, turi paskirti tinkamiausią farmacinę formą, pavidalą ir stiprumą. Kaip koreguoti dozę atsižvelgiant į svorį, žr. skyriuje *Vaikų populiacija*.

Nutraukimas
Jei reikia nutraukti Keppra vartojimą, rekomenduojama tai daryti palaipsniui (pvz., suaugusiesiems ir paaugliams, kurių kūno svoris didesnis kaip 50 kg: mažinant po 500 mg 2 kartus per parą kas 2-4 savaites; vyresniems kaip 6 mėn. kūdikiams, vaikams ir paaugliams, kurių kūno svoris mažesnis nei 50 kg: dozės negalima mažinti daugiau kaip po 10 mg/kg kūno svorio 2 kartus per parą kas 2 savaites; kūdikiams (jaunesniems nei 6 mėn.) dozės negalima mažinti daugiau kaip po 7 mg/kg 2 kartus per parą kas 2 savaites).

Ypatingos populiacijos

Senyvi žmonės (65 metų ir vyresni)

Senyviems žmonėms, kurių inkstų funkcija sutrikusi, rekomenduojama dozę patikslinti (žr. žemiau „Inkstų funkcijos sutrikimas”).

Inkstų funkcijos sutrikimas

Paros dozę būtina nustatyti individualiai, atsižvelgiant į paciento inkstų funkciją.

Suaugusiesiems skiriama dozė tikslinama, remiantis žemiau pateikta lentele. Norint naudotis šia lentele, reikia apskaičiuoti paciento kreatinino klirensą (KK) ml/min. Suaugusiesiems ir paaugliams, kurių kūno svoris 50 kg ir didesnis, kreatinino klirensą (ml/min.) galima apskaičiuoti pagal pateikiamą formulę, nustačius kreatinino koncentraciją serume (mg/dl):

$$\text{KK (ml/min.)} = \frac{[140\text{-amžius (metais)}] \times \text{svoris (kg)}}{72 \times \text{serumo kreatininas (mg/dl)}} \ (\times\ 0{,}85 \text{ moterims})$$

Po to KK koreguojamas pagal kūno paviršiaus plotą (KPP) taip:

$$\text{KK (ml/min./1,73 m}^2) = \frac{\text{KK (ml/min.)}}{\text{Paciento KPP (m}^2)} \times 1{,}73$$

Dozės koregavimas suaugusiesiems ir paaugliams, sveriantiems daugiau kaip 50 kg, kuriems yra sutrikusi inkstų funkcija:

Grupė	Kreatinino klirensas (ml/min./1,73 m^2)	Dozė ir dažnis
Normali inkstų funkcija	≥ 80	Nuo 500 iki 1 500 mg du kartus per parą
Lengvas inkstų nepakankamumas	50-79	Nuo 500 iki 1 000 mg du kartus per parą
Vidutinio sunkumo inkstų nepakankamumas	30-49	Nuo 250 iki 750 mg du kartus per parą
Sunkus inkstų nepakankamumas	< 30	Nuo 250 iki 500 mg du kartus per parą

Galutine inkstų ligos stadija sergantys pacientai dializuojami pacientai [1]	-	Nuo 500 iki 1 000 mg vieną kartą per parą[2]

[1] Pirmąją gydymo levetiracetamu dieną rekomenduojama 750 mg pradinė dozė.
[2] Po dializės rekomenduojama papildomai skirti 250-500 mg.

Vaikams, kuriems yra sutrikusi inkstų funkcija, levetiracetamo dozę reikia koreguoti įvertinus inkstų funkciją, nes levetiracetamo klirensas susijęs su ja. Ši rekomendacija pagrįsta suaugusiųjų, kuriems yra sutrikusi inkstų funkcija, tyrimais.

Jaunesniems paaugliams, vaikams ir kūdikiams kreatinino klirensą (ml/min./1,73 m^2) galima apskaičiuoti pagal pateikiamą formulę (Schwartz fomulę), nustačius kreatinino koncentraciją serume (mg/dl):

$$\text{KK (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = \frac{\text{Ūgis (cm) x ks}}{\text{Kreatinino koncentracija serume (mg/dl)}}$$

ks = 0,45 (kūdikiams iki 1 metų); ks = 0,55 (vaikams, jaunesniems kaip 13 metų ir merginoms paauglėms); ks = 0,7 (vaikinams paaugliams)

Dozės koregavimas kūdikiams, vaikams ir paaugliams, sveriantiems mažiau nei 50 kg, kuriems yra sutrikusi inkstų funkcija:

Grupė	Kreatinino klirensas (ml/min./1,73 m^2)	Dozė ir dažnis [1]	
		1 mėn. ir jaunesni kaip 6 mėn. kūdikiai	6-23 mėn. kūdikiai, vaikai ir paaugliai, kurių kūno svoris mažesnis nei 50 kg
Normali inkstų funkcija	≥ 80	Nuo 7 iki 21 mg/kg (0,07-0,21 ml/kg) du kartus per parą	Nuo 10 iki 30 mg/kg (0,10-0,30 ml/kg) du kartus per parą
Lengvas inkstų nepakankamumas	50-79	Nuo 7 iki 14 mg/kg (0,07-0,14 ml/kg) du kartus per parą	Nuo 10 iki 20 mg/kg (0,10-0,20 ml/kg) du kartus per parą
Vidutinio sunkumo inkstų nepakankamumas	30-49	Nuo 3,5 iki 10,5 mg/kg (0,035 - 0,105 ml/kg) du kartus per parą	Nuo 5 iki 15 mg/kg (0,05-0,15 ml/kg) du kartus per parą
Sunkus inkstų nepakankamumas	< 30	Nuo 3,5 iki 7 mg/kg (0,035-0,07 ml/kg) du kartus per parą	Nuo 5 iki 10 mg/kg (0,05-0,10 ml/kg) du kartus per parą
Galutine inkstų ligos stadija sergantys pacientai - dializuojami pacientai	-	Nuo 7 iki 14 mg/kg (0,07-0,14 ml/kg) vieną kartą per parą [2] [4]	Nuo 10 iki 20 mg/kg (0,10-0,20 ml/kg) vieną kartą per parą [3] [5]

[1] Keppra geriamasis tirpalas turi būti vartojamas mažesnėms nei 250 mg dozėms, kai rekomenduojama dozė negali būti pasiekta, vartojant kelias 250 mg tabletes ir pacientams, negalintiems praryti tablečių.
[2] A pirmąją gydymo levetiracetamu dieną rekomenduojama 10,5 mg/kg (0,105 ml/kg) pradinė dozė.
[3] A pirmąją gydymo levetiracetamu dieną rekomenduojama 15 mg/kg (0,15 ml/kg) pradinė dozė.
[4] Po dializės rekomenduojama papildomai skirti 3,5-7 mg/kg (0,035-0,07 ml/kg).
[5] Po dializės rekomenduojama papildomai skirti 5-10 mg/kg (0,05-0,10 ml/kg).

Kepenų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nereikia. Pacientams, turintiems sunkų kepenų funkcijos sutrikimą, kreatinino klirensas gali nepakankamai atspindėti inkstų funkcijos nepakankamumo laipsnį.
Todėl, kai kreatinino klirensas yra mažesnis kaip 60 ml/min./1,73 m^2, kasdienę palaikomąją dozę rekomenduojama sumažinti 50%.

Vaikų populiacija

Gydytojas, įvertinęs amžių, kūno svorį ir dozę, turi paskirti tinkamiausią farmacinę formą, pavidalą ir stiprumą.

Tabletės netinka vartoti kūdikiams ir vaikams, jaunesniems kaip 6 metų. Šiai populiacijai labiau tinka vartoti Keppra geriamasis tirpalas. Be to, tiekiamos esamo stiprumo tabletės netinkamos vartoti vaikų, kurių svoris mažesnis nei 25 kg, pradiniam gydymui, taip pat pacientams, negalintiems praryti tablečių, ir mažesnių nei 250 mg dozių vartojimui. Visais šiais nurodytais atvejais reikia vartoti Keppra geriamojo tirpalo.

Monoterapija

Keppra saugumas ir veiksmingumas vaikams ir paaugliams, jaunesniems kaip 16 metų, kaip monoterapinis gydymas, neištirti.
Duomenų nėra.

50 kg ir daugiau sveriantys paaugliai (16 ir 17 metų amžiaus), kuriems naujai diagnozuota epilepsija ir yra židininių (dalinių) epilepsijos priepuolių su antrine generalizacija ar be jos
Žr. ankstesnį skyrių *Suaugusiesiems (≥18 metų) ir paaugliams (12–17 metų), kurių kūno svoris 50 kg ir didesnis.*

Papildomas gydymas kūdikiams nuo 6 iki 23 mėn., vaikams (nuo 2 iki 11 metų) ir paaugliams (nuo 12 iki 17 metų), kurių kūno svoris mažesnis nei 50 kg

Keppra geriamasis tirpalas tinka vartoti kūdikiams ir vaikams, jaunesniems kaip 6 metų.

6 metų ir vyresniems vaikams Keppra geriamasis tirpalas turi būti vartojamas mažesnėms nei 250 mg dozėms, kai rekomenduojama dozė negali būti pasiekta, vartojant kelias 250 mg tabletes ir pacientams, negalintiems praryti tablečių.
Esant bet kuriai vartojimo indikacijai reikia vartoti mažiausią veiksmingą dozę. Vaikams ir paaugliams, sveriantiems 25 kg, pradinė dozė turi būti po 250 mg du kartus per parą, maksimali dozė – po 750 mg du kartus per parą.

Esant bet kuriai vartojimo indikacijai 50 kg ir daugiau sveriantiems vaikams skiriama tokia pati dozė kaip suaugusiesiems.
Dėl bet kurios vartojimo indikacijos žr. ankstesnį skyrių *Suaugusiesiems (≥18 metų) ir paaugliams (12–17 metų), kurių kūno svoris 50 kg ir didesnis.*

Papildomas gydymas kūdikiams nuo 1 mėn. iki <6 mėn.

Geriamasis tirpalas tinka vartoti kūdikiams.

Vartojimo metodas
Plėvele dengtos tabletės turi būti vartojamos per burną, nuryjamos, užsigeriant pakankamu skysčio kiekiu ir jas galima vartoti valgymo metu arba nepriklausomai nuo jo. Pavartojus per burną gali būti jaučiamas kartus levetiracetamo skonis. Paros dozė padalinama į dvi lygias dalis.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba kitiems pirolidono dariniams, arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Inkstų funkcijos sutrikimas
Skiriant levetiracetamo pacientams, kuriems yra sutrikusi inkstų funkcija, dozę gali tekti patikslinti. Prieš parenkant dozę pacientams, turintiems sunkų kepenų funkcijos nepakankamumą, rekomenduojama prieš tai įvertinti inkstų funkciją (žr. 4.2 skyrių).

Ūminis inkstų pažeidimas
Levetiracetamo vartojimas labai retais atvejais buvo susijęs su ūminiu inkstų pažeidimu, kurio pasireiškimo laikas nuo kelių dienų iki kelių mėnesių.

Kraujo ląstelių kiekis
Vartojant levetiracetamo, retais atvejais buvo nustatytas sumažėjęs kraujo ląstelių kiekis (neutropenija, agranulocitozė, leukopenija, trombocitopenija ir pancitopenija), paprastai gydymo pradžioje. Pacientams, kuriems yra reikšmingas silpnumas, karščiavimas, pasikartojančios infekcijos ar krešėjimo sutrikimai, patariama nustatyti kraujo ląstelių kiekį (žr. 4.8 skyrių).

Savižudybės
Savižudybių, bandymų nusižudyti ir minčių apie savižudybę buvo užregistruota ligoniams, kurie buvo gydomi antiepilepsiniais vaistais (įskaitant ir levetiracetamu). Atsitiktinių imčių placebu kontroliuojamų vaistinių preparatų nuo epilepsijos klinikinių tyrimų metaanalizės duomenys taip pat parodė šiek tiek padidėjusią minčių apie savižudybę ir bandymo nusižudyti riziką. Šios rizikos mechanizmas nėra aiškus.

Taigi, pacientai turi būti stebimi dėl depresijos požymių ir/ar minčių apie savižudybę bei bandymo nusižudyti požymių ir atitinkamas gydymas turi būti apsvarstytas. Ligonius (ir jų globėjus) reikia įspėti, kad kreiptųsi į gydytoją dėl patarimo, jei pasireiškia depresijos požymių ir/ar minčių apie savižudybę bei bandymo nusižudyti požymių.

Nenormalus ir agresyvus elgesys
Levetiracetamas gali sukelti psichozinius simptomus ir elgesio anomalijas, įskaitant dirglumą ir agresyvumą. Pacientus, gydomus levetiracetamu, reikia stebėti, ar neatsiranda psichiatrinių požymių, rodančių svarbius nuotaikos ir (arba) asmenybės pokyčius. Pastebėjus tokį elgesį, reikia apsvarstyti galimybę koreguoti arba laipsniškai nutraukti gydymą. Jeigu svarstoma nutraukti gydymą, žr. 4.2 skyrių.

Priepuolių pasunkėjimas
Levetiracetamas, kaip ir kiti antiepilepsinių vaistų tipai, retai gali padidinti priepuolių dažnį ar paaštrinti jų sunkumą. Šis paradoksalus poveikis dažniausiai pasireiškė per pirmąjį mėnesį nuo levetiracetamo vartojimo pradžios ar po dozės padidinimo ir išnykdavo nutraukus vaisto vartojimą ar sumažinus dozę. Epilepsijai pasunkėjus pacientai turėtų nedelsdami kreiptis į gydytoją. Pavyzdžiui, buvo gauta pranešimų apie veiksmingumo stoką arba priepuolių pasunkėjimą pacientams, sergantiems epilepsija, susijusia su nuo potencialų skirtumo priklausomų natrio kanalų alfa 8 subvieneto (SCN8A) mutacijomis.

Elektrokardiogramos QT intervalo pailgėjimas
Reti EKG QT intervalo pailgėjimo atvejai buvo pastebėti stebėjimo po pateikimo rinkai metu. Levetiracetamą reikia skirti atsargiai pacientams su pailgėjusiu QTc intervalu, pacientams, tuo pačiu metu gydomiems vaistiniais preparatais, turinčiais įtakos QTc intervalui, arba pacientams, sergantiems atitinkamomis širdies ligomis ar su elektrolitų pusiausvyros sutrikimu.

Vaikų populiacija
Tabletės netinka vartoti kūdikiams ir vaikams, jaunesniems kaip 6 metų.

Sukaupti duomenys nerodo, kad būtų įtakojamas vaikų augimas ir brendimas. Tačiau ilgalaikis poveikis vaikų mokymuisi, intelektui, augimui, endokrininės sistemos funkcijai, brendimui ir dauginimosi funkcijai lieka neaiškus.

Pagalbinės medžiagos
Keppra 750 mg plėvele dengtose tabletėse yra dažiklio E110, kuris gali sukelti alerginių reakcijų.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Vaistiniai preparatai nuo epilepsijos
Iki patenkant preparatui į rinką, suaugusiųjų klinikiniais tyrimais nustatyta, kad levetiracetamas neturi įtakos esamų priešepilepsinių vaistinių preparatų (fenitoino, karbamazepino, valpro rūgšties, fenobarbitalio, lamotrigino, gabapentino ir primidono) koncentracijai kraujo serume ir šie minėti priešepilepsiniai vaistiniai preparatai neturi įtakos levetiracetamo farmakokinetikai.

Kaip ir suaugusiesiems, vaikams nėra kliniškai ryškių vaistinio preparato sąveikų, levetiracetamo gaunant 60 mg/kg per parą.
Retrospektyvus epilepsija sergančių vaikų ir paauglių (nuo 4 iki 17 metų) farmakokinetinės sąveikos vertinimas patvirtino, kad papildomas gydymas geriamuoju levetiracetamu kartu vartojamų karbamazepino ir valproato pusiausvyrinei koncentracijai kraujo serume įtakos neturėjo. Tačiau duomenys rodo, kad fermentus aktyvinantys priešepilepsiniai vaistiniai preparatai vaikams 20% padidina levetiracetamo klirensą. Dozės koreguoti nereikia.

Probenicidas
Nustatyta, kad inkstų kanalėlių sekreciją blokuojantis preparatas probenicidas, skiriamas po 500 mg 4 kartus per parą, slopina pirminio metabolito, bet ne levetiracetamo inkstų klirensą. Nežiūrint to, šio metabolito koncentracija kraujyje išlieka nedidelė.

Metotreksatas
Kartu vartojant levetiracetamo ir metotreksato buvo stebėtas sumažėjęs metotreksato klirensas, dėl ko padidėjo/pailgėjo metotreksato koncentracija kraujyje iki potencialiai pavojingo toksinio lygio. Pacientams, kartu vartojantiems šių abiejų vaistinių preparatų, reikia atidžiai stebėti metotreksato ir levetiracetamo kiekius kraujyje.

Geriamieji kontraceptikai ir kitos farmakokinetinės sąveikos
Kasdien vartojamas levetiracetamas (po 1 000 mg per parą) neturėjo įtakos geriamųjų kontraceptikų (etinilestradiolio ir levonorgestrelio) farmakokinetikai; hormonų (luteinizuojančio hormono ir progesterono) kiekis nepakito. Levetiracetamas (dozėmis iki 2 000 mg per parą) neturėjo įtakos digoksino ir varfarino farmakokinetikai; protrombino laikas nepakito. Digoksinas, geriamieji kontraceptikai ir varfarinas neveikė kartu vartojamo levetiracetamo farmakokinetikos.

Vidurius laisvinantys vaistiniai preparatai
Buvo pavienių pranešimų apie sumažėjusį levetiracetamo veiksmingumą, kai osmosinio poveikio vidurius laisvinatis makrogolis buvo vartojamas kartu su geriamuoju levetiracetamu. Todėl makrogolio negalima gerti vieną valandą prieš ir vieną valandą po levetiracetamo vartojimo.

Maistas ir alkoholis
Maisto vartojimas nekeitė levetiracetamo rezorbcijos dydžio, tačiau rezorbcijos greitis kiek sumažėjo. Duomenų apie levetiracetamo sąveiką su alkoholiu nėra.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingos moterys
Vaisingoms moterims turi būti suteikta specialisto konsultacija. Jeigu moteris planuoja pastoti, gydymą levetiracetamu būtina peržiūrėti. Kaip ir su visais priešepilepsiniais vaistiniais preparatais, reikia vengti nutraukti levetiracetamo vartojimą staiga, nes tai gali sukelti priepuolių proveržį, kurio pasekmės moteriai ir negimusiam vaikui gali būti pavojingos. Kai įmanoma, pirmenybę reikia teikti monoterapijai, nes gydymas keliais priešepilepsiniais vaistiniais preparatais gali būti susijęs su didesne įgimtų apsigimimų rizika negu monoterapija, priklausomai nuo to, kokie kiti priešepilepsiniai vaistiniai preparatai yra skiriami.

Nėštumas
Vaistiniam preparatui esant rinkoje gautas didelis kiekis duomenų apie nėščias moteris, kurios buvo gydomos levetiracetamo monoterapija (duomenys daugiau nei apie 1800 nėščių moterų, tarp kurių daugiau nei 1 500 ekspoziciją patyrė per pirmąjį trimestrą), nerodo didelių įgimtų apsigimimų rizikos padidėjimo. Yra tik nedidelis kiekis duomenų apie vaikų, kurie taikant monoterapiją patyrė Keppra ekspoziciją *in utero*, nervų sistemos vystymąsi. Tačiau esami epidemiologiniai tyrimai (su maždaug 100 vaikų) nerodo, kad nervų sistemos vystymosi sutrikimų arba vėlavimo rizika padidėtų.
Jei atlikus atidų įvertinimą manoma, kad kliniškai reikalinga, levetiracetamas gali būti vartojamas nėštumo metu. Tokiu atveju rekomenduojama vartoti mažiausią veiksmingą dozę.
Fiziologiniai pakitimai nėštumo metu gali paveikti levetiracetamo koncentraciją. Nėštumo metu levetiracetamo koncentracija plazmoje sumažėjo. Šis sumažėjimas yra labiau išreikštas trečiuoju nėštumo trimestru (iki 60 % nuo pradinės koncentracijos prieš nėštumą). Būtina užtikrinti tinkamą nėščių moterų, gydomų levetiracetamu, stebėjimą.

Žindymas
Levetiracetamas išsiskiria į motinos pieną. Todėl kūdikio žindyti nerekomenduojama. Tačiau jei gydymas levetiracetamu žindymo metu reikalingas, gydymo nauda ir keliamas pavojus turi būti apsvarstyti, atsižvelgiant į žindymo svarbą.

Vaisingumas
Su gyvūnais atlikti tyrimai neparodė jokio poveikio vaisingumui (žr. 5.3 skyrių). Klinikinių duomenų nėra, galimas pavojus žmogui nežinomas.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Levetiracetamas gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai arba vidutiniškai. Kai kuriems pacientams dėl skirtingo atskirų individų jautrumo gali pasireikšti somnolencija ar kiti su centrine nervų sistema susijusę simptomai, ypatingai gydymo pradžioje arba padidinus dozę. Todėl tokiems pacientams rekomenduojama būti atsargiems, kai jie atlieka įgūdžių reikalaujančias užduotis, pvz., vairuoja transporto priemones ar dirba su mechanizmais. Pacientams patariama nevairuoti transporto priemonių ir nedirbti su mechanizmais iki tol, kol nenustatoma, kad vaisto vartojimas neveikia gebėjimo atlikti šiuos darbus.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Dažniausios praneštos nepageidaujamos reakcijos buvo nazofaringitas, somnolencija, galvos skausmas, nuovargis ir galvos svaigimas. Toliau pateikti nepageidaujamų reakcijų duomenys yra paremti apibendrinta placebo kontroliuojamų klinikinių tyrimų, kuriuose buvo tiriamos visos indikacijos ir dalyvavo 3 416 pacientų, gydytų levetiracetamu, analize. Šie duomenys papildyti gautaisiais vartojus levetiracetamą atitinkamų atvirų pratęsimo tyrimų metu, taip pat ir vaistiniui preparatui patekus į rinką. Levetiracetamo saugumo duomenys paprastai yra panašūs visose amžiaus grupėse (suaugusiesiems ir vaikams) ir visose patvirtintose epilepsijos indikacijose.

Nepageidaujamų reakcijų išvardinimas

Nepageidaujamos reakcijos, kurios buvo nustatytos klinikinių tyrimų metu (suaugusiųjų, paauglių, vaikų ir kūdikių >1 mėn.) ir po vaisto patekimo į rinką, yra išvardytos žemiau pateikiamoje lentelėje pagal organų sistemų klases bei pagal dažnį. Nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka ir jų dažnis apibūdinamas taip: labai dažni (≥1/10), dažni (nuo ≥1/100 iki <1/10); nedažni (nuo ≥1/1 000 iki <1/100); reti (nuo ≥1/10 000 iki <1/1 000) ir labai reti (<1/10 000).

Organų sistemų klasės pagal MedDRA	Dažnumo kategorija				
	Labai dažni	Dažni	Nedažni	Reti	Labai reti
Infekcijos ir infestacijos	Nazofaringitas			Infekcija	
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai			Thrombocitopenija, leukopenija	Pancitopenija, neutropenija, agranulocitozė	
Imuninės sistemos sutrikimai				Reakcija į vaistą, pasireiškianti eozinofilija ir sisteminiais simptomais (angl., *Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms* – DRESS)[1], padidėjęs jautrumas (įskaitant angioneurozinę edemą ir anafilaksiją)	
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai		Anoreksija	Kūno svorio sumažėjimas, kūno svorio padidėjimas	Hiponatremija	
Psichikos sutrikimai		Depresija, priešiškumas/agresija, nerimas, nemiga, nervingumas/irzlumas	Bandymas žudytis, suicidinės mintys, psichoziniai sutrikimai, nenormalus elgesys, haliucinacijos, pyktis, sumišimo būsena, panikos priepuolis, emocinis nepastovumas/nuotaikos svyravimai, susijaudinimas	Įvykdyta savižudybė, asmenybės sutrikimas, pakitęs mąstymas, delyras	Obsesinis kompulsinis sutrikimas[2]

Organų sistemų klasės pagal MedDRA	Dažnumo kategorija				
	Labai dažni	Dažni	Nedažni	Reti	Labai reti
Nervų sistemos sutrikimai	Somnolencija, galvos skausmas	Traukuliai, pusiausvyros sutrikimai, galvos svaigimas, letargija, drebulys	Amnezija, atminties pablogėjimas, sutrikusi koordinacija/ataksija, parestezija, dėmesio sutrikimai	Choreoatetozė, diskinezija, hiperkinezija, eisenos sutrikimas, encefalopatija, priepuolių pasunkėjimas, piktybinis neurolepsinis sindromas(3)	
Akių sutrikimai			Diplopija, sutrikęs regėjimas		
Ausų ir labirintų sutrikimai		Galvos svaigimas (vertigo)			
Širdies sutrikimai				QT intervalo elektrokardiogramoje pailgėjimas	
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai		Kosulys			
Virškinimo trakto sutrikimai		Pilvo skausmas, viduriavimas, dispepsija, vėmimas, pykinimas		Pankreatitas	
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai			Pakitę kepenų funkcijos tyrimo rezultatai	Kepenų nepakankamumas, hepatitas	
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai				Ūminis inkstų pažeidimas	
Odos ir poodinio audinio sutrikimai		Bėrimas	Alopecija, egzema, niežulys	Toksinė epidermio nekrolizė, Stivenso-Džonsono sindromas, daugiaformė eritema	
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai			Raumenų silpnumas, mialgija	Rabdomiolizė ir kreatinfosfokinazės aktyvumo padidėjimas kraujyje(3)	
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai		Astenija / nuovargis			

Organų sistemų klasės pagal MedDRA	Dažnumo kategorija				
	Labai dažni	Dažni	Nedažni	Reti	Labai reti
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos			Susižalojimas		

(1) Žr. „Atrinktų nepageidaujamų reakcijų aprašymas“.
(2) Vykdant stebėjimą po pateikimo rinkai buvo užfiksuoti labai reti obsesinių kompulsinių sutrikimų (OKS) atsiradimo atvejai pacientams, kurie anksčiau yra turėję OKS arba psichikos sutrikimų.
(3) Paplitimas reikšmingai didesnis japonams pacientams, lyginant su ne japonais pacientais.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų aprašymas

Kelių organų padidėjusio jautrumo reakcijos
Levetiracetamu gydytiems pacientams retai fiksuotos kelių organų padidėjusio jautrumo reakcijos (tai dar vadinama reakcija į vaistinį preparatą patiriant eozinofiliją ir sisteminius simptomus, DRESS). Klinikiniai pasireiškimai gali atsirasti praėjus 2–8 savaitėms po gydymo pradžios. Šių reakcijų išraiška būna įvairi, tačiau paprastai jos pasireiškia karščiavimu, išbėrimu, veido edema, limfadenopatijomis, hematologinių rodmenų pokyčiais ir gali būti susijusios su įvairių organų sistemų, daugiausia kepenų, pažaidomis. Jeigu įtariama kelių organų padidėjusio jautrumo reakcija, levetiracetamo vartojimą reikia nutraukti.

Anoreksijos išsivystymo rizika yra didesnė, jei levetiracetamas skiriamas kartu su topiramatu.
Nustatyti keletas alopecijos atvejų, kai nutraukus gydymą Keppra, plaukai ataugo.
Kai kuriais pancitopenijos atvejais buvo nustatytas kaulų čiulpų slopinimas.

Encefalopatijos atvejai paprastai pasireiškė gydymo pradžioje (praėjus nuo kelių dienų iki kelių mėnesių) ir išnyko nutraukus gydymą.

Vaikų populiacija

Placebo kontroliuojamų ir atvirų pratęsimo tyrimų metu 190 pacientų nuo 1 mėn. iki mažiau kaip 4 metų amžiaus buvo gydomi levetiracetamu. Šešiasdešimt iš šių pacientų buvo gydomi levetiracetamu placebo kontroliuojamuose tyrimuose. Placebo kontroliuojamų ir atvirų pratęsimo tyrimų metu 645 pacientai nuo 4 iki 16 metų amžiaus buvo gydomi levetiracetamu. 233 iš šių pacientų buvo gydomi levetiracetamu placebo kontroliuojamuose tyrimuose. Abiejose šiose vaikų amžiaus grupėse šie duomenys yra papildyti vartojant levetiracetamą, jam patekus į rinką.

Be to, 101 jaunesnis kaip 12 mėnesių kūdikis dalyvavo poregistraciniame saugumo tyrime. Jaunesniems kaip 12 mėnesių kūdikiams, sergantiems epilepsija, jokių naujų levetiracetamo vartojimo saugumo problemų nenustatyta.

Levetiracetamo nepageidaujamų reakcijų duomenys paprastai yra panašūs visose amžiaus grupėse ir visose patvirtintose epilepsijos indikacijose. Placebo kontroliuojamų tyrimų vaisto saugumo analizė vaikams atitiko suaugusiųjų, gydytų levetiracetamu, saugumo duomenis, išskyrus elgesio ir psichikos nepageidaujamas reakcijas, kurios vaikams pasireiškė dažniau negu suaugusiesiems. Vėmimas (labai dažnai 11,2%), susijaudinimas (dažnai 3,4%), nuotaikos svyravimai (dažnai 2,1%), emocinis nepastovumas (dažnai 1,7%), agresija (dažnai 8,2%), nenormalus elgesys (dažnai 5,6%) ir letargija (dažnai 3,9%) 4-16 metų amžiaus vaikams ir paaugliams pasireiškė dažniau negu kitose amžiaus grupėse ar bendruose saugumo duomenyse. Irzlumas (labai dažnai 11,7%) ir sutrikusi koordinacija (dažnai 3,3%) kūdikiams ir vaikams nuo 1 mėn. iki mažiau kaip 4 metų amžiaus pasireiškė dažniau negu kitose amžiaus grupėse ar bendruose saugumo duomenyse.

Dvigubai aklame, placebu kontroliuojamame saugumo tyrime vaikams, naudojant ne mažesnio saugumo modelį, buvo vertintas kognityvinis ir neuropsichologinis levetiracetamo poveikis 4-16 metų

vaikams, sergantiems židinine epilepsija. Nustatyta, kad Keppra nesiskyrė nuo placebo (nebuvo mažiau saugus) lyginant pokyčius nuo pradžių grupėje iki protokolo pagal Leiter-R dėmesio ir atminties indeksą, atminties atrankos sudėtinį indeksą. Rezultatai, susiję su elgsenos ir emocinės būklės tyrimais parodė pablogėjimą levetiracetamu gydytiems pacientams pagal agresyvų elgesį, kuris buvo įvertintas standartizuotu sisteminiu būdu, naudojant patvirtintą klausimyną (Achenbach vaikų elgsenos skalę). Tačiau pacientų, vartojusių levetiracetamo ilgalaikiame atvirame stebėjimo tyrime, elgsenos ir emocinio funkcionavimo blogėjimo nestebėta, o konkrečiai agresyvumo rodikliai nebuvo blogesni nei pradžioje.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas
Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Simptomai

Perdozavusį Keppra pacientą gali apimti somnolencija, ažitacija, pasireikšti agresyvumas, sutrikti sąmonė, vystytis kvėpavimo slopinimas ir koma.

Pagalba perdozavimo atveju

Ūminio perdozavimo atveju patartina plauti skrandį arba sukelti vėmimą.
Specifinio levetiracetamo priešnuodžio nėra. Perdozavimo gydymas yra simptominis, galima atlikti hemodializę. Hemodializės metu pašalinama apie 60% levetiracetamo ir 74% pirminio metabolito.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – priešepilepsiniai vaistiniai preparatai, kiti priešepilepsiniai vaistiniai preparatai, ATC kodas – N03AX14.
Veiklioji medžiaga – levetiracetamas yra pirolidono darinys (α-etil-2-okso-1-pirolidino acetamido S-enantiomeras), kurio cheminė struktūra yra kitokia negu kitų priešepilepsinių vaistinių preparatų veikliųjų medžiagų.

Veikimo mechanizmas

Levetiracetamo veikimo mechanizmas dar nėra pilnai ištirtas. *In vitro* ir *in vivo* atlikti tyrimai leidžia daryti prielaidą, kad levetiracetamas nesutrikdo pagrindinių ląstelės charakteristikų ir normalios neurotransmisijos.
In vitro atlikti tyrimai rodo, kad levetiracetamas veikia Ca^{2+} koncentraciją neurone, dalinai slopindamas N-tipo Ca^{2+} sroves ir sumažindamas Ca^{2+} atsipalaidimą iš jo atsargų neurone. Be to, jis dalinai slopina cinko ir β-karbolinų indukuotas GASR ir glicino valdomas sroves. Dar daugiau, *in vitro* tyrimais nustatyta, kad levetiracetamas jungiasi su specifinėmis graužikų smegenų audinio vietomis. Ši jungimosi vieta yra sinapsinės pūslelės baltymas 2A, kuris, kaip manoma, dalyvauja pūslelės sintezėje ir neurotransmiterių egzocitozėje. Levetiracetamas ir jam struktūriškai giminingi analogai išsidėsto tam tikra eile pagal jų afinitetą jungčiai su sinapsinės pūslelės baltymu 2A. Šio afiniteto laipsnis koreliuoja su junginių prieštraukuliniu apsauginiu aktyvumu naudojant audiogeninį epilepsijos modelį su pelėmis. Šie tyrimai leidžia manyti, kad sąveika tarp levetiracetamo ir sinapsinės pūslelės baltymo 2A gali sąlygoti vaistinio preparato priešepilepsinio veikimo mechanizmą.

Farmakodinaminis poveikis

Levetiracetamo priešepilepsinio poveikio spektras yra platus. Nustatyta, kad, naudojant gyvūnų židininių ir pirminių generalizuotų epilepsijos priepuolių modelius, jis apsaugo nuo priepuolių, neturi prokonvulsinio poveikio. Pirminis metabolitas yra neveiksmingas. Vaisto veiksmingumas žmonėms tiek židininės, tiek ir generalizuotos epilepsijos sąlygomis (epilepsiforminė iškrova/fotoparoksizminis atsakas) patvirtino platų levetiracetamas farmakologinio poveikio spektrą.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Papildomas suaugusiųjų, paauglių, vaikų ir kūdikių nuo 1 mėn. amžiaus, sergančių epilepsija, židininių traukulių priepuolių su ar be antrinės generalizacijos gydymas.

Suaugusiesiems levetiracetamo veiksmingumas buvo įrodytas 3 dvigubai koduotuose, placebu kontroliuojamuose tyrimuose su 1 000 mg, 2 000 mg, 3 000 mg per parą, skiriant 2 padalintomis dozėmis, kai gydymo trukmė buvo iki 18 savaičių. Apibendrinta analizė parodė, kad pacientų, kuriems 50% ir daugiau nuo pradinio lygio sumažėjo dalinių traukulių priepuolių dažnis per savaitę, esant nuolatinėms dozėms (12/14 savaičių), dalis buvo 27,7%, 31,6% ir 41,3%, naudojusių 1 000, 2 000 ir 3 000 mg levetiracetamo atitinkamai ir 12,6% pacientų su placebo.

Vaikų populiacija

Vaikams (nuo 4 iki 16 m.) levetiracetamo veiksmingumas buvo įrodytas dvigubai koduotame, placebu kontroliuojamame tyrime, kuriame dalyvavo 198 pacientai ir gydymas truko 14 savaičių. Šiame tyrime pacientams buvo skiriama fiksuota 60 mg/kg/per parą (du kartus per parą) levetiracetamo dozė. 44,6% levetiracetamu gydytų pacientų ir 19,6% placebo pacientų židininių traukulių priepuolių dažnis per savaitę sumažėjo 50% ar daugiau, palyginti su pradiniu lygiu. 11,4% nuolat gydomų pacientų neturėjo traukulių per paskutinius 6 mėnesius ir 7,2% nebuvo traukulių bent 1 metus.

Vaikams (nuo 1 mėn. ir jaunesnių kaip 4 metų) levetiracetamo veiksmingumas buvo įrodytas dvigubai koduotame, placebu kontroliuojamame tyrime, kuriame dalyvavo 116 pacientų ir gydymas truko 5 dienas. Šiame tyrime geriamojo tirpalo paros dozė pacientams buvo 20 mg/kg, 25 mg/kg, 40 mg/kg ar 50 mg/kg, remiantis jų dozės priderinimo pagal amžių schema. Šiame tyrime kūdikiams nuo 1 mėn iki <6 mėn 20 mg/kg/per parą dozė buvo palaipsniui didinama iki 40 mg/kg/per parą; kūdikiams ir vaikams nuo 6 mėn. iki <4 metų 25 mg/kg/per parą dozė buvo palaipsniui didinama iki 50 mg/kg/per parą. Bendra paros dozė buvo vartojama 2 kartus per parą.
Pirminis veiksmingumo matas buvo atsako dažnis (pacientų, kuriems 50 ir daugiau procentų sumažėjo dalinių priepuolių skaičius per parą), nustatytas centre dirbančio vertintojo, aklu metodu analizuojant 48 valandų video elektroencefalogramą (EEG). Veiksmingumo analizė atlikta 109 pacientams, kuriems atlikta bent 24 valandų trukmės video EEG pradinio ir vertinimo periodo metu. 43,6% levetiracetamu gydytų pacientų ir 19,6% placebo gavusių pacientų priskirti efektyvaus atsako grupei. Rezultatai skirtingo amžiaus grupėse nesiskyrė. Esant pastoviam nuolatiniam gydymui, 8,6% pacientų neturėjo traukulių per paskutinius 6 mėnesius ir 7,8% nebuvo traukulių bent 1 metus.
35 jaunesni kaip 1 metų kūdikiai su židininiais (daliniais) epilepsijos priepuoliais, iš kurių 13 buvo jaunesni kaip 6 mėn., dalyvavo klinikiniuose tyrimuose.

Monoterapija, gydant židininių traukulių priepuolius su ar be antrinės generalizacijos, pacientams nuo 16 metų amžiaus, kuriems naujai diagnozuota epilepsija.

Levetiracetamo veiksmingumas monoterapijoje buvo įrodytas dvigubai koduotame, lygiagrečių grupių, palyginamojoje su kontroliuojamo atsipalaidavimo (CR) karbamazepinu tyrime su 576 pacientais (16 metų ir vyresniais), kuriems naujai arba neseniai diagnozuota epilepsija.
Pacientai turi turėti nesukeltus židininius traukulius arba tik su generalizuotais toniniais-kloniniais traukuliais. Pacientai buvo randomizuoti į karbamazepino CR 400–1200 mg/per parą. arba levetiracetamo 1 000–3 000 mg/per parą grupes, gydymo trukmė – iki 121 savaitės priklausomai nuo atsako.

Šeši mėnesiai be traukulių buvo pasiekta 73,0% levetiracetamu gydytų pacientų ir 72,8% karbamazepinu CR gydytų pacientų, koreguotas absoliutus skirtumas tarp gydymų yra 0,2% (95% PI: -7,8 8,2). Daugiau nei pusei tiriamųjų nebuvo traukulių 12 mėnesių (56,6% ir 58,5% tiriamųjų atitinkamai su levetiracetamu ir karbamazepinu CR).

Tyrime, atspindinčioje klinikinę patirtį, kartu skiriamų priešepilepsinių vaistinių preparatų vartojimą galima nutraukti ribotam skaičiui pacientų, kurie buvo papildomai gydyti levetiracetamu (36 suaugusieji pacientai iš 69).

Papildomas suaugusiųjų ir paauglių nuo 12 metų amžiaus, sergančių jaunatvine mioklonine epilepsija, miokloninių traukulių gydymas.

Levetiracetamo veiksmingumas buvo įrodytas dvigubai koduotame, placebu kontroliuojamoje 16 savaičių trukmės tyrime su 12 metų amžiaus ir vyresniais pacientais, kenčiančiais nuo idiopatinės generalizuotos epilepsijos su miokloniniais traukuliais, esant įvairiems sindromams. Dauguma pacientų sirgo jaunatvine mioklonine epilepsija.
Šiame tyrime levetircetamo dozė buvo 3 000 mg/per parą, skiriama per 2 kartus.
58,3% levetiracetamu gydytų pacientų ir 23,3% placebo pacientų mažiausiai 50% sumažėjo dienų, kai įvyksta miokloniniai traukuliai. Esant nepertraukiamam, ilgalaikiam gydymui, 28,6% pacientų neturėjo miokloninių traukulių bent 6 mėnesius, o 21,0% pacientų neturėjo traukulių bent 1 metus.

Papildoma terapija, gydant suaugusiųjų ir paauglių nuo 12 metų amžiaus su idiopatine generalizuota epilepsija, pirminius generalizuotus toninius-kloninius traukulius.

Levetiracetamo veiksmingumas buvo įrodytas 24 savaičių trukmės dvigubai koduotame, placebu kontroliuojamame tyrime, kuri apima suaugusiuosius, paauglius ir ribotą skaičių vaikų, sergančių idiopatine generalizuota epilepsija su pirminiais generalizuotais toniniais-kloniniais (PGTK) traukuliais, esant įvairiems sindromams (jaunatvinei miokloninei epilepsijai, jaunatvinei ir vaikų epilepsinei absencijai arba epilepsijai su „Grand Mal“ traukuliais pabundant). Šiame tyrime levetiracetamo dozė buvo 3 000 mg/per parą suaugusiesiems arba 60 mg/kg/per parą vaikams, dozė buvo dalijama į 2 dalis. 72,2% levetiracetamu gydytų pacientų ir 45,2% placebo pacientų 50% ar daugiau sumažėjo PGTK traukulių dažnis per savaitę. Esant nepertraukiamam ilgalaikiam gydymui, 47,4% pacientų neturėjo toninių-kloninių traukulių bent 6 mėnesius, o 31,5% neturėjo toninių-kloninių traukulių bent 1 metus.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Levetiracetamas yra gerai tirpus ir skvarbus junginys. Jo farmakokinetinis profilis yra tiesinis; svyravimai (tiek imant atskirą individą, tiek ir jų grupes) yra nedideli. Vartojant vaistą kartotinai, jo klirensas nesikeičia. Duomenų apie koki nors lyties, rasės ar paros laiko poveikį vaisto farmakokinetikai nėra. Sveikų savanorių ir epilepsija sergančių pacientų organizme vaisto farmakokinetika yra panaši.

Dėl visiškos ir tiesinės rezorbcijos vaisto koncentraciją plazmoje galima prognozuoti pagal geriamąją levetiracetamo dozę, išreikštą mg/kg kūno svorio. Todėl levetiracetamo koncentracijos kraujo plazmoje stebėti nereikia.

Suaugusiesiems ir vaikams nustatyta reikšminga koreliacija tarp vaisto koncentracijos seilėse ir kraujo plazmoje (koncentracijos seilėse ir kraujo plazmoje santykis svyravo nuo 1 iki 1,7, kai buvo vartojamos geriamosios tabletės bei praėjus 4 valandoms po geriamojo tirpalo vartojimo).

<u>Suaugusieji ir paaugliai</u>

<u>Absorbcija</u>

Išgertas levetiracetamas greitai rezorbuojasi. Išgerto vaisto biologinis prieinamumas yra beveik 100%.

Išgerto vaisto didžiausia koncentracija plazmoje (C_{max}) susidaro po 1,3 val. Kai vaisto geriama 2 kartus per parą, jo pastovioji koncentracija kraujo plazmoje nusistovi po 2 dienų.
Išgėrus vienkartinę 1 000 mg dozę arba vartojant po 1 000 mg 2 kartus per parą kartotinai, didžiausia koncentracija (C_{max}) paprastai būna atitinkamai 31 ir 43 µg/ml.
Rezorbcijos apimtis nuo dozės ir nuo maisto nepriklauso.

Pasiskirstymas

Duomenų apie pasiskirstymą žmogaus organizmo audiniuose nėra.
Nei levetiracetamas, nei jo pirminis metabolitas reikšmingai nesijungia su plazmos baltymais (<10%).
Levetiracetamo pasiskirstymo tūris yra apie 0,5-0,7 l/kg – vertė, artima bendram organizmo vandens tūriui.

Biotransformacija

Žmogaus organizme levetiracetamas metabolizuojamas nedaug. Pagrindinis metabolizmo kelias (24% dozės) yra acetamido grupės fermentinė hidrolizė. Pirminio metabolito (ucb L057) susidaryme kepenų citochromo P_{450} izoformos nedalyvauja. Levetiracetamo acetamido grupės hidrolizė nustatoma daugelyje audinių, įskaitant ir kraujo kūnelius. Metabolitas ucb L057 yra farmakologiškai neaktyvus.

Taip pat buvo identifikuoti du kiti metabolitai (nedideli kiekiai). Pirmasis iš jų susidaro hidroksilinant pirolidono žiedą (1,6% dozės), antrasis – atveriant pirolidono žiedą (0,9% dozės). Kiti neidentifikuoti komponentai sudarė tik 0,6% nuo suvartotos dozės.

Nei levetiracetamo, nei jo pirminio metabolito enantiomerinė interkoversija (t.y. vieno enantiomero virtimas kitu) *in vivo* sąlygomis neaptikta.

Tyrimais *in vitro* nustatyta, kad levetiracetamas ir jo pirminis metabolitas neslopina pagrindinių žmogaus kepenų citochromo P_{450} izoformų (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ir 1A2), gliukuronilo transferazės (UGT1A1 ir UGT1A6) ir epoksido hidroksilazės veiklos. Be to, *in vitro* levetiracetamas neveikia valpro rūgšties gliukuronizacijos.
Žmonių hepatocitų kultūroje levetiracetamas turėjo mažą arba neturėjo jokio poveikio CYP1A2, SULT1E1 ar UGT1A1. Levetiracetamas silpnai sužadina CYP2B6 ir CYP3A4. Tarpusavio sąveikos *in vitro* ir *in vivo* su geriamaisiais kontraceptikais, digoksinu ir varfarinu duomenys rodo, kad reikšmingas fermentų sužadinimas *in vivo* yra mažai tikėtinas. Todėl Keppra sąveika su kitomis medžiagomis arba atvirkščiai yra mažai tikėtina.

Eliminacija

Levetiracetamo pusinės eliminacijos laikas suaugusiesiems buvo 7±1 val. ir nekito keičiant dozę, vartojimo būdą ar vartojant vaistą kartotinai. Vidutinis suminis kūno klirensas buvo 0,96 ml/min./kg.

Pagrindinis vaisto išskyrimo kelias – su šlapimu (vidutiniškai 95% nuo išgertos dozės; per 48 valandas išsiskyrė apie 93% vaisto dozės). Tik 0,3% vaisto dozės išsiskiria su išmatomis.
Kumuliacinė levetiracetamo ir jo pirminio metabolito eliminacija su šlapimu per pirmąsias 48 valandas sudarė atitinkamai 66% ir 24% dozės.
Levetiracetamo ir ucb L057 inkstų klirensas buvo atitinkamai 0,6 ir 4,2 ml/min./kg, o tai rodo, kad levetiracetamas išskiriamas glomerulų filtracijos būdu su vėlesne kanalėlių reabsorbcija. Be to, tai rodo, kad pirminis metabolitas be glomerulų filtracijos taip pat išskiriamas ir aktyvia sekrecija per inkstų kanalėlius. Levetiracetamo eliminacija koreliuoja su kreatinino klirensu.

Senyvi žmonės

Senyviems žmonėms pusinės eliminacijos laikas pailgėja apie 40% (nuo 10 iki 11 valandų). Tai priklauso nuo šiai populiacijai būdingo inkstų funkcijos susilpnėjimo (žr. 4.2 skyrių).

Inkstų funkcijos sutrikimas

Ir levetiracetamo, ir jo pirminio metabolito menamas organizmo klirensas koreliuoja su kreatinino klirensu. Todėl pacientams, kuriems yra vidutinio ar sunkaus laipsnio inkstų nepakankamumas, Keppra dozes rekomenduojama koreguoti pagal kreatinino klirensą (žr. 4.2 skyrių).

Suaugusiems tiriamiesiems, sergantiems galutine (anurine) inkstų ligos stadija, pusinės eliminacijos laikas tarp dializių ir dializės metu buvo atitinkamai apytiksliai 25 ir 3,1 val.
Frakcinis levetiracetamo pašalinimas per standartinę 4 valandų hemodializės procedūrą buvo 51%.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Tiriamiesiems, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, reikšmingų levetiracetamo klirenso pokyčių nenustatyta. Daugumai tiriamųjų, sergančių sunkiu kepenų funkcijos sutrikimu, levetiracetamo klirensas dėl kartu esančio inkstų nepakankamumo sumažėjo daugiau nei 50% (žr. 4.2 skyrių).

Vaikų populiacija

Vaikai (nuo 4 iki 12 metų)

Epilepsija sergantiems vaikams (6-12 metų) išgėrus vienkartinę dozę (20 mg/kg kūno svorio), levetiracetamo pusinės eliminacijos laikas - 6 val. Perskaičiavus klirensą pagal kūno svorį, vaikų jis yra apie 30% didesnis nei epilepsija sergančių suaugusiųjų.

Duodant epilepsija sergantiems vaikams (4-12 metų) gerti vaisto (20-60 mg/kg kūno svorio per parą) kartotinai, levetiracetamas absorbavosi greitai. Didžiausia koncentracija kraujo plazmoje išgėrus vaisto buvo po 0,5-1 valandos. Buvo nustatyta, jog didžiausios koncentracijos kraujo plazmoje bei ploto po kreive (AUC) didėjimas buvo linijinis ir nuo dozės priklausomas. Pusinės eliminacijos laikas buvo apie 5 val. Menamas organizmo klirensas buvo 1,1 ml/min./kg kūno svorio.

Kūdikiai ir vaikai (nuo 1 mėn. iki 4 metų)

Išgėrus epilepsija sergantiems vaikams (nuo 1 mėn. iki 4 metų) vienkartinę 100 mg/ml geriamojo tirpalo dozę (20 mg/kg kūno svorio), levetiracetamas greitai absorbavosi ir didžiausia koncentracija kraujo plazmoje susidarė apytikriai po 1 val. Farmakokinetikos duomenys rodo, kad pusinės eliminacijos laikas buvo trumpesnis (5,3 val.) negu suaugusiųjų (7,2 val.) ir menamas organizmo klirensas buvo greitesnis (1,5 ml/min./kg kūno svorio) negu suaugusiųjų (0,96 ml/min./kg kūno svorio).

Populiacijos farmakokinetinėje analizėje, atliktoje pacientams nuo 1 mėn. iki 16 metų, kūno masė reikšmingai koreliavo su tariamuoju klirensu (klirensas didėjo, didėjant kūno masei) ir tariamuoju pasiskirstymo tūriu. Amžius įtakojo abu parametrus. Šis poveikis buvo labiau išreikštas jaunesniems kūdikiams ir mažėjo su amžiumi, o ketverių metų amžiuje tapo nereikšmingu.

Abiejose populiacijos farmakokinetinėse analizėse tikrasis levetiracetamo klirensas padidėjo apie 20%, skiriant jį su kepenų fermentus indukuojančiais priešepilepsiniais vaistais.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Įprastų farmakologinio saugumo, genotoksiškumo, galimo kancerogeniškumo duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.
Nepageidaujamos reakcijos, kurios nepastebėtos klinikinių tyrimų su žmonėmis metu, tačiau aptiktos žiurkėms ir mažesniu laipsniu pelėms esant ekspozicijos lygiui panašiam kaip ir žmogaus organizme ir kurios gali turėti reikšmės klinikinėjė praktikoje, buvo kepenų (matomai adaptaciniai) pokyčiai: padidėjęs kepenų svoris, centrinių skilčių hipertrofija, riebalinė infiltracija ir kepenų fermentų suaktyvėjimas kraujo plazmoje.

Nepageidaujamų reakcijų žiurkių patinų ar patelių vaisingumui ar dauginimosi funkcijai nebuvo stebima, kai tėvams ir F1 kartai buvo duodama iki 1800 mg/kg kūno svorio per parą (6 kartus didesnė už didžiausią rekomenduojamą žmogui paros dozę pagal mg/m^2).

Žiurkėms buvo atlikti du embiono-vaisiaus vystymosi tyrimai, skiriant 400 mg/kg, 1200 mg/kg ir 3600 mg/kg per parą. Skiriant 3600 mg/kg/per parą tik viename iš dviejų embiono-vaisiaus vystymosi tyrimų kiek sumažėjo vaisiaus svoris, tai buvo susiję su nežymiais skeleto formavimosi nukrypimais/nedidelėmis anomalijomis. Didesnio embrionų mirtingumo ar apsigimimų dažnio nenustatyta. Dozė, nesukelianti pašalinių reiškinių (NOAEL – *no observed adverse effect level*), buvo 3600 mg/kg/per parą palikuonių besilaukiančioms (12 kartų didesnės už didžiausią rekomenduojamą žmogui paros dozę pagal mg/m^2) ir 1200 mg/kg/per parą vaisiui.

Atlikti keturi embriono-vaisiaus vystymosi tyrimai su triušiais, tiriant 200 mg/kg, 600 mg/kg, 800 mg/kg, 1200 mg/kg ir 1800 mg/kg per parą dozes. 1800 mg/kg/per parą dozė pasižymėjo išreikštu toksiniu poveikiu patelėms ir vaisiaus masės sumažėjimu bei dažnesnėmis kardiovaskulinėmis ir skeleto anomalijomis. Dozė, nesukelianti pašalinių reiškinių (NOAEL) patelėms buvo <200 mg/kg/per parą, o vaisiui 200 mg/kg/per parą (tai atitinka maksimalią rekomenduojamą žmogui paros dozę pagal mg/m^2).
Perinatalinio ir postnatalinio vystymosi tyrimas buvo atliktas žiurkėms, skiriant 70 mg/kg, 350 mg/kg ir 1800 mg/kg per parą levetiracetamo dozes. NOAEL buvo ≥1800 mg/kg/per parą F0 patelėms ir F1 jauniklių išgyvenamumui, augimui ir vystymuisi iki nujunkymo (6 kartus didesnė už didžiausią rekomenduojamą žmogui paros dozę pagal mg/m^2).

Žiurkių ir šunų ką tik atvestų palikuonių ir jauniklių tyrimais nustatyta, kad nepageidaujamo poveikio įprastiniam vystymuisi ar brendimui nebuvo, kai gyvūnams buvo duodama iki 1800 mg/kg kūno svorio per parą (6 – 17 kartų didesnė už didžiausią rekomenduojamą žmogui paros dozę pagal mg/m^2).

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės branduolys:
Kroskarmeliozės natrio druska
Makrogolis 6000
Bevandenis koloidinis silicio dioksidas
Magnio stearatas

Dengiančioji plėvelė:
Iš dalies hidrolizuotas polivinilo alkoholis
Titano dioksidas (E171)
Makrogolis 3350
Talkas
Saulėlydžio geltonojo FCF aliuminio dažalas (E110)
Raudonasis geležies oksidas (E172)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Aliuminio/PVC lizdinės plokštelės, sudėtos į kartono dėžutes po 20, 30, 50, 60, 80, 100 plėvele dengtų tablečių ir sudėtines pakuotes po 200 (2 pakuotės po 100) plėvele dengtų tablečių.

Aliuminio/PVC perforuotos dalomosios lizdinės plokštelės, sudėtos į kartono dėžutes po 100 x 1 plėvele dengtą tabletę.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2000 m. rugsėjo 29 d.
Paskutinio perregistravimo data 2015 m. rugpjūčio 20 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje https://www.ema.europa.eu.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Keppra 1 000 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 1 000 mg levetiracetamo.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė.
Balta, 19 mm pailga, su vagele, kurios vienoje pusėje įspaustas užrašas „ucb“ ir „1 000”.
Vagelė skirta tik tabletei perlaužti, kad būtų lengviau nuryti, bet ne jai padalyti į lygias dozes.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Keppra skiriama monoterapijai gydyti suaugusiesiems ir paaugliams, vyresniems nei 16 metų, kuriems naujai diagnozuota epilepsija ir yra židininių (dalinių) epilepsijos priepuolių su antrine generalizacija ar be jos.

Keppra skiriama kaip papildoma priemonė:
- gydyti epilepsija sergantiems suaugusiesiems, paaugliams, vaikams ir vyresniems kaip 1 mėn. kūdikiams, kuriems yra židininių (dalinių) epilepsijos priepuolių, lydimų antrinės generalizacijos ar be jos.
- gydant miokloninius traukulius suaugusiesiems ir paaugliams nuo 12 metų amžiaus su juveniline mioklonine epilepsija.
- gydyti suaugusiųjų ir vaikų nuo 12 metų amžiaus, sergančių idiopatine generalizuota epilepsija, pirminius generalizuotus toninius-kloninius traukulius.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

<u>Dozavimas</u>

Židininiai (daliniai) epilepsijos priepuoliai
Rekomenduojama monoterapijos dozė (16 metų ir vyresniems asmenims) ir papildomo gydymo dozė yra tokia pati, kaip aprašyta toliau.

Visos indikacijos

Suaugusiesiems (≥18 metų) ir paaugliams (nuo 12 iki 17 metų), kurių kūno svoris 50 kg ir didesnis

Pradinė terapinė dozė yra po 500 mg 2 kartus per parą. Tokią dozę galima pradėti vartoti jau nuo pirmosios gydymo dienos. Tačiau mažesnė pradinė po 250 mg 2 kartus per parą dozė gali būti skirta, remiantis gydytojo traukulių sumažėjimo poreikio įvertinimu, lyginant su galimu šalutiniu poveikiu. Po dviejų savaičių ji gali būti padidinta iki po 500 mg 2 kartus per parą.
Priklausomai nuo klinikinio atsako ir tolerancijos, paros dozę galima padidinti iki po 1 500 mg 2 kartus per parą. Dozę didinti ar mažinti galima po 250 mg ar 500 mg 2 kartus per parą kas 2-4 savaites.

Paaugliams (nuo 12 iki 17 metų), kurių kūno svoris mažesnis nei 50 kg, ir vaikams nuo 1 mėnesio amžiaus

Gydytojas, įvertinęs kūno svorį, amžių ir dozę, turi paskirti tinkamiausią farmacinę formą, pavidalą ir stiprumą. Kaip koreguoti dozę atsižvelgiant į svorį, žr. skyriuje *Vaikų populiacija*.

Nutraukimas
Jei reikia nutraukti Keppra vartojimą, rekomenduojama tai daryti palaipsniui (pvz., suaugusiesiems ir paaugliams, kurių kūno svoris didesnis kaip 50 kg: mažinant po 500 mg 2 kartus per parą kas 2-4 savaites; vyresniems kaip 6 mėn. kūdikiams, vaikams ir paaugliams, kurių kūno svoris mažesnis nei 50 kg: dozės negalima mažinti daugiau kaip po 10 mg/kg kūno svorio 2 kartus per parą kas 2 savaites; kūdikiams (jaunesniems nei 6 mėn.) dozės negalima mažinti daugiau kaip po 7 mg/kg 2 kartus per parą kas 2 savaites).

Ypatingos populiacijos

Senyvi žmonės (65 metų ir vyresni)

Senyviems žmonėms, kurių inkstų funkcija sutrikusi, rekomenduojama dozę patikslinti (žr. žemiau „Inkstų funkcijos sutrikimas”).

Inkstų funkcijos sutrikimas

Paros dozę būtina nustatyti individualiai, atsižvelgiant į paciento inkstų funkciją.

Suaugusiesiems skiriama dozė tikslinama, remiantis žemiau pateikta lentele. Norint naudotis šia lentele, reikia apskaičiuoti paciento kreatinino klirensą (KK) ml/min. Suaugusiesiems ir paaugliams, kurių kūno svoris 50 kg ir didesnis, kreatinino klirensą (ml/min.) galima apskaičiuoti pagal pateikiamą formulę, nustačius kreatinino koncentraciją serume (mg/dl):

$$\text{KK (ml/min.)} = \frac{[140\text{-amžius (metais)}] \times \text{svoris (kg)}}{72 \times \text{serumo kreatininas (mg/dl)}} \quad (\times\ 0{,}85 \text{ moterims})$$

Po to KK koreguojamas pagal kūno paviršiaus plotą (KPP) taip:

$$\text{KK (ml/min./1,73 m}^2) = \frac{\text{KK (ml/min.)}}{\text{Paciento KPP (m}^2)} \times 1{,}73$$

Dozės koregavimas suaugusiesiems ir paaugliams, sveriantiems daugiau kaip 50 kg, kuriems yra sutrikusi inkstų funkcija:

Grupė	Kreatinino klirensas (ml/min./1,73 m^2)	Dozė ir dažnis
Normali inkstų funkcija	≥ 80	Nuo 500 iki 1 500 mg du kartus per parą
Lengvas inkstų nepakankamumas	50-79	Nuo 500 iki 1 000 mg du kartus per parą
Vidutinio sunkumo inkstų nepakankamumas	30-49	Nuo 250 iki 750 mg du kartus per parą
Sunkus inkstų nepakankamumas	< 30	Nuo 250 iki 500 mg du kartus per parą
Galutine inkstų ligos stadija sergantys pacientai dializuojami pacientai [1]	-	Nuo 500 iki 1 000 mg vieną kartą per parą[2]

[1] Pirmąją gydymo levetiracetamu dieną rekomenduojama 750 mg pradinė dozė.
[2] Po dializės rekomenduojama papildomai skirti 250-500 mg.

Vaikams, kuriems yra sutrikusi inkstų funkcija, levetiracetamo dozę reikia koreguoti įvertinus inkstų funkciją, nes levetiracetamo klirensas susijęs su ja. Ši rekomendacija pagrįsta suaugusiųjų, kuriems yra sutrikusi inkstų funkcija, tyrimais.

Jaunesniems paaugliams, vaikams ir kūdikiams kreatinino klirensą (ml/min./1,73 m^2) galima apskaičiuoti pagal pateikiamą formulę (Schwartz fomulę), nustačius kreatinino koncentraciją serume (mg/dl):

$$KK\ (ml/min/1{,}73\ m^2) = \frac{\text{Ūgis (cm) x ks}}{\text{Kreatinino koncentracija serume (mg/dl)}}$$

ks = 0,45 (kūdikiams iki 1 metų); ks = 0,55 (vaikams, jaunesniems nei 13 metų ir merginoms paauglėms); ks = 0,7 (vaikinams paaugliams)

Dozės koregavimas kūdikiams, vaikams ir paaugliams, sveriantiems mažiau nei 50 kg, kuriems yra sutrikusi inkstų funkcija:

Grupė	Kreatinino klirensas (ml/min./1,73 m^2)	Dozė ir dažnis [1]	
		1 mėn. ir jaunesni kaip 6 mėn. kūdikiai	6-23 mėn. kūdikiai, vaikai ir paaugliai, kurių kūno svoris mažesnis nei 50 kg
Normali inkstų funkcija	≥ 80	Nuo 7 iki 21 mg/kg (0,07-0,21 ml/kg) du kartus per parą	Nuo 10 iki 30 mg/kg (0,10-0,30 ml/kg) du kartus per parą
Lengvas inkstų nepakankamumas	50-79	Nuo 7 iki 14 mg/kg (0,07-0,14 ml/kg) du kartus per parą	Nuo 10 iki 20 mg/kg (0,10-0,20 ml/kg) du kartus per parą
Vidutinio sunkumo inkstų nepakankamumas	30-49	Nuo 3,5 iki 10,5 mg/kg (0,035 - 0,105 ml/kg) du kartus per parą	Nuo 5 iki 15 mg/kg (0,05-0,15 ml/kg) du kartus per parą
Sunkus inkstų nepakankamumas	< 30	Nuo 3,5 iki 7 mg/kg (0,035-0,07 ml/kg) du kartus per parą	Nuo 5 iki 10 mg/kg (0,05-0,10 ml/kg) du kartus per parą
Galutine inkstų ligos stadija sergantys pacientai - dializuojami pacientai	-	Nuo 7 iki 14 mg/kg (0,07-0,14 ml/kg) vieną kartą per parą [2] [4]	Nuo 10 iki 20 mg/kg (0,10-0,20 ml/kg) vieną kartą per parą [3] [5]

[1] Keppra geriamasis tirpalas turi būti vartojamas mažesnėms nei 250 mg dozėms, kai rekomenduojama dozė negali būti pasiekta, vartojant kelias 250 mg tabletes ir pacientams, negalintiems praryti tablečių.
[2] A pirmąją gydymo levetiracetamu dieną rekomenduojama 10,5 mg/kg (0,105 ml/kg) pradinė dozė.
[3] A pirmąją gydymo levetiracetamu dieną rekomenduojama 15 mg/kg (0,15 ml/kg) pradinė dozė.
[4] Po dializės rekomenduojama papildomai skirti 3,5-7 mg/kg (0,035-0,07 ml/kg).
[5] Po dializės rekomenduojama papildomai skirti 5-10 mg/kg (0,05-0,10 ml/kg).

Kepenų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nereikia. Pacientams, turintiems sunkų kepenų funkcijos sutrikimą, kreatinino klirensas gali nepakankamai atspindėti inkstų funkcijos nepakankamumo laipsnį.
Todėl, kai kreatinino klirensas yra mažesnis kaip 60 ml/min./1,73 m^2, kasdienę palaikomąją dozę rekomenduojama sumažinti 50%.

Vaikų populiacija

Gydytojas, įvertinęs amžių, kūno svorį ir dozę, turi paskirti tinkamiausią farmacinę formą, pavidalą ir stiprumą.

Tabletės netinka vartoti kūdikiams ir vaikams, jaunesniems kaip 6 metų. Šiai populiacijai labiau tinka vartoti Keppra geriamasis tirpalas. Be to, tiekiamos esamo stiprumo tabletės netinkamos vartoti vaikų, kurių svoris mažesnis nei 25 kg, pradiniam gydymui, taip pat pacientams, negalintiems praryti tablečių, ir mažesnių nei 250 mg dozių vartojimui. Visais šiais nurodytais atvejais reikia vartoti Keppra geriamojo tirpalo.

Monoterapija

Keppra saugumas ir veiksmingumas vaikams ir paaugliams, jaunesniems kaip 16 metų, kaip monoterapinis gydymas, neištirti.
Duomenų nėra.

50 kg ir daugiau sveriantys paaugliai (16 ir 17 metų amžiaus), kuriems naujai diagnozuota epilepsija ir yra židininių (dalinių) epilepsijos priepuolių su antrine generalizacija ar be jos
Žr. ankstesnį skyrių *Suaugusiesiems (≥18 metų) ir paaugliams (12–17 metų), kurių kūno svoris 50 kg ir didesnis.*

Papildomas gydymas kūdikiams nuo 6 iki 23 mėn., vaikams (nuo 2 iki 11 metų) ir paaugliams (nuo 12 iki 17 metų), kurių kūno svoris mažesnis nei 50 kg

Keppra geriamasis tirpalas tinka vartoti kūdikiams ir vaikams, jaunesniems kaip 6 metų.

6 metų ir vyresniems vaikams Keppra geriamasis tirpalas turi būti vartojamas mažesnėms nei 250 mg dozėms, kai rekomenduojama dozė negali būti pasiekta, vartojant kelias 250 mg tabletes ir pacientams, negalintiems praryti tablečių.

Esant bet kuriai vartojimo indikacijai reikia vartoti mažiausią veiksmingą dozę. Vaikams ir paaugliams, sveriantiems 25 kg, pradinė dozė turi būti po 250 mg du kartus per parą, maksimali dozė – po 750 mg du kartus per parą.

Esant bet kuriai vartojimo indikacijai 50 kg ir daugiau sveriantiems vaikams skiriama tokia pati dozė kaip suaugusiesiems.
Dėl bet kurios vartojimo indikacijos žr. ankstesnį skyrių *Suaugusiesiems (≥18 metų) ir paaugliams (12–17 metų), kurių kūno svoris 50 kg ir didesnis.*

Papildomas gydymas kūdikiams nuo 1 mėn. iki <6 mėn.

Geriamasis tirpalas tinka vartoti kūdikiams.

Vartojimo metodas
Plėvele dengtos tabletės turi būti vartojamos per burną, nuryjamos, užsigeriant pakankamu skysčio kiekiu ir jas galima vartoti valgymo metu arba nepriklausomai nuo jo. Pavartojus per burną gali būti jaučiamas kartus levetiracetamo skonis. Paros dozė padalinama į dvi lygias dalis.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba kitiems pirolidono dariniams, arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Inkstų funkcijos sutrikimas
Skiriant levetiracetamo pacientams, kuriems yra sutrikusi inkstų funkcija, dozę gali tekti patikslinti. Prieš parenkant dozę pacientams, turintiems sunkų kepenų funkcijos nepakankamumą, rekomenduojama prieš tai įvertinti inkstų funkciją (žr. 4.2 skyrių).

Ūminis inkstų pažeidimas
Levetiracetamo vartojimas labai retais atvejais buvo susijęs su ūminiu inkstų pažeidimu, kurio pasireiškimo laikas nuo kelių dienų iki kelių mėnesių.

Kraujo ląstelių kiekis
Vartojant levetiracetamo, retais atvejais buvo nustatytas sumažėjęs kraujo ląstelių kiekis (neutropenija, agranulocitozė, leukopenija, trombocitopenija ir pancitopenija), paprastai gydymo pradžioje. Pacientams, kuriems yra reikšmingas silpnumas, karščiavimas, pasikartojančios infekcijos ar krešėjimo sutrikimai, patariama nustatyti kraujo ląstelių kiekį (žr. 4.8 skyrių).

Savižudybės
Savižudybių, bandymų nusižudyti ir minčių apie savižudybę buvo užregistruota ligoniams, kurie buvo gydomi antiepilepsiniais vaistais (įskaitant ir levetiracetamu). Atsitiktinių imčių placebu kontroliuojamų vaistinių preparatų nuo epilepsijos klinikinių tyrimų metaanalizės duomenys taip pat parodė šiek tiek padidėjusią minčių apie savižudybę ir bandymo nusižudyti riziką. Šios rizikos mechanizmas nėra aiškus.

Taigi, pacientai turi būti stebimi dėl depresijos požymių ir/ar minčių apie savižudybę bei bandymo nusižudyti požymių ir atitinkamas gydymas turi būti apsvarstytas. Ligonius (ir jų globėjus) reikia įspėti, kad kreiptųsi į gydytoją dėl patarimo, jei pasireiškia depresijos požymių ir/ar minčių apie savižudybę bei bandymo nusižudyti požymių.

Nenormalus ir agresyvus elgesys
Levetiracetamas gali sukelti psichozinius simptomus ir elgesio anomalijas, įskaitant dirglumą ir agresyvumą. Pacientus, gydomus levetiracetamu, reikia stebėti, ar neatsiranda psichiatrinių požymių, rodančių svarbius nuotaikos ir (arba) asmenybės pokyčius. Pastebėjus tokį elgesį, reikia apsvarstyti galimybę koreguoti arba laipsniškai nutraukti gydymą. Jeigu svarstoma nutraukti gydymą, žr. 4.2 skyrių.

Priepuolių pasunkėjimas
Levetiracetamas, kaip ir kiti antiepilepsinių vaistų tipai, retai gali padidinti priepuolių dažnį ar paaštrinti jų sunkumą. Šis paradoksalus poveikis dažniausiai pasireiškė per pirmąjį mėnesį nuo levetiracetamo vartojimo pradžios ar po dozės padidinimo ir išnykdavo nutraukus vaisto vartojimą ar sumažinus dozę. Epilepsijai pasunkėjus pacientai turėtų nedelsdami kreiptis į gydytoją. Pavyzdžiui, buvo gauta pranešimų apie veiksmingumo stoką arba priepuolių pasunkėjimą pacientams, sergantiems epilepsija, susijusia su nuo potencialų skirtumo priklausomų natrio kanalų alfa 8 subvieneto (SCN8A) mutacijomis.

Elektrokardiogramos QT intervalo pailgėjimas
Reti EKG QT intervalo pailgėjimo atvejai buvo pastebėti stebėjimo po pateikimo rinkai metu. Levetiracetamą reikia skirti atsargiai pacientams su pailgėjusiu QTc intervalu, pacientams, tuo pačiu metu gydomiems vaistiniais preparatais, turinčiais įtakos QTc intervalui, arba pacientams, sergantiems atitinkamomis širdies ligomis ar su elektrolitų pusiausvyros sutrikimu.

Vaikų populiacija
Tabletės netinka vartoti kūdikiams ir vaikams, jaunesniems kaip 6 metų.

Sukaupti duomenys nerodo, kad būtų įtakojamas vaikų augimas ir brendimas. Tačiau ilgalaikis poveikis vaikų mokymuisi, intelektui, augimui, endokrininės sistemos funkcijai, brendimui ir dauginimosi funkcijai lieka neaiškus.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Vaistiniai preparatai nuo epilepsijos
Iki patenkant preparatui į rinką, Keppra suaugusiųjų klinikiniais tyrimais nustatyta, kad levetiracetamas neturi įtakos esamų priešepilepsinių vaistinių preparatų (fenitoino, karbamazepino, valpro rūgšties, fenobarbitalio, lamotrigino, gabapentino ir primidono) koncentracijai kraujo serume, ir šie minėti priešepilepsiniai vaistiniai preparatai neturi įtakos levetiracetamo farmakokinetikai.

Kaip ir suaugusiesiems, vaikams nėra kliniškai ryškių vaistinio preparato sąveikų, levetiracetamo gaunant 60 mg/kg per parą.
Retrospektyvus epilepsija sergančių vaikų ir paauglių (nuo 4 iki 17 metų) farmakokinetinės sąveikos vertinimas patvirtino, kad papildomas gydymas geriamuoju levetiracetamu kartu vartojamų karbamazepino ir valproato pusiausvyrinei koncentracijai kraujo serume įtakos neturėjo. Tačiau duomenys rodo, kad fermentus aktyvinantys priešepilepsiniai vaistiniai preparatai vaikams 20% padidina levetiracetamo klirensą. Dozės koreguoti nereikia.

Probenicidas
Nustatyta, kad inkstų kanalėlių sekreciją blokuojantis preparatas probenicidas, skiriamas po 500 mg 4 kartus per parą, slopina pirminio metabolito, bet ne levetiracetamo inkstų klirensą. Nežiūrint to, šio metabolito koncentracija kraujyje išlieka nedidelė.

Metotreksatas
Kartu vartojant levetiracetamo ir metotreksato buvo stebėtas sumažėjęs metotreksato klirensas, dėl ko padidėjo/pailgėjo metotreksato koncentracija kraujyje iki potencialiai pavojingo toksinio lygio. Pacientams, kartu vartojantiems šių abiejų vaistinių preparatų, reikia atidžiai stebėti metotreksato ir levetiracetamo kiekius kraujyje.

Geriamieji kontraceptikai ir kitos farmakokinetinės sąveikos
Kasdien vartojamas levetiracetamas (po 1 000 mg per parą) neturėjo įtakos geriamųjų kontraceptikų (etinilestradiolio ir levonorgestrelio) farmakokinetikai; hormonų (luteinizuojančio hormono ir progesterono) kiekis nepakito. Levetiracetamas (dozėmis iki 2 000 mg per parą) neturėjo įtakos digoksino ir varfarino farmakokinetikai; protrombino laikas nepakito. Digoksinas, geriamieji kontraceptikai ir varfarinas neveikė kartu vartojamo levetiracetamo farmakokinetikos.

Vidurius laisvinantys vaistiniai preparatai
Buvo pavienių pranešimų apie sumažėjusį levetiracetamo veiksmingumą, kai osmosinio poveikio vidurius laisvinatis makrogolis buvo vartojamas kartu su geriamuoju levetiracetamu. Todėl makrogolio negalima gerti vieną valandą prieš ir vieną valandą po levetiracetamo vartojimo.

Maistas ir alkoholis
Maisto vartojimas nekeitė levetiracetamo rezorbcijos dydžio, tačiau rezorbcijos greitis kiek sumažėjo. Duomenų apie levetiracetamo sąveiką su alkoholiu nėra.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingos moterys
Vaisingoms moterims turi būti suteikta specialisto konsultacija. Jeigu moteris planuoja pastoti, gydymą levetiracetamu būtina peržiūrėti. Kaip ir su visais priešepilepsiniais vaistiniais preparatais, reikia vengti nutraukti levetiracetamo vartojimą staiga, nes tai gali sukelti priepuolių proveržį, kurio pasekmės moteriai ir negimusiam vaikui gali būti pavojingos. Kai įmanoma, pirmenybę reikia teikti monoterapijai, nes gydymas keliais priešepilepsiniais vaistiniais preparatais gali būti susijęs su didesne įgimtų apsigimimų rizika negu monoterapija, priklausomai nuo to, kokie kiti priešepilepsiniai vaistiniai preparatai yra skiriami.

Nėštumas
Vaistiniam preparatui esant rinkoje gautas didelis kiekis duomenų apie nėščias moteris, kurios buvo gydomos levetiracetamo monoterapija (duomenys daugiau nei apie 1800 nėščių moterų, tarp kurių daugiau nei 1 500 ekspoziciją patyrė per pirmąjį trimestrą), nerodo didelių įgimtų apsigimimų rizikos padidėjimo. Yra tik nedidelis kiekis duomenų apie vaikų, kurie taikant monoterapiją patyrė Keppra ekspoziciją *in utero*, nervų sistemos vystymąsi. Tačiau esami epidemiologiniai tyrimai (su maždaug 100 vaikų) nerodo, kad nervų sistemos vystymosi sutrikimų arba vėlavimo rizika padidėtų.
Jei atlikus atidų įvertinimą manoma, kad kliniškai reikalinga, levetiracetamas gali būti vartojamas nėštumo metu. Tokiu atveju rekomenduojama vartoti mažiausią veiksmingą dozę.
Fiziologiniai pakitimai nėštumo metu gali paveikti levetiracetamo koncentraciją. Nėštumo metu levetiracetamo koncentracija plazmoje sumažėjo. Šis sumažėjimas yra labiau išreikštas trečiuoju nėštumo trimestru (iki 60 % nuo pradinės koncentracijos prieš nėštumą). Būtina užtikrinti tinkamą nėščių moterų, gydomų levetiracetamu, stebėjimą.

Žindymas
Levetiracetamas išsiskiria į motinos pieną. Todėl kūdikio žindyti nerekomenduojama. Tačiau jei gydymas levetiracetamu žindymo metu yra reikalingas, gydymo nauda ir keliamas pavojus turi būti apsvarstyti, atsižvelgiant į žindymo svarbą.

Vaisingumas
Su gyvūnais atlikti tyrimai neparodė jokio poveikio vaisingumui (žr. 5.3 skyrių). Klinikinių duomenų nėra, galimas pavojus žmogui nežinomas.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Levetiracetamas gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai arba vidutiniškai. Kai kuriems pacientams dėl skirtingo atskirų individų jautrumo gali pasireikšti somnolencija ar kiti su centrine nervų sistema susiję simptomai, ypatingai gydymo pradžioje arba padidinus dozę. Todėl tokiems pacientams rekomenduojama būti atsargiems, kai jie atlieka įgūdžių reikalaujančias užduotis, pvz. vairuoja transporto priemones ar dirba su mechanizmais. Pacientams patariama nevairuoti transporto priemonių ir nedirbti su mechanizmais iki tol, kol nenustatoma, kad vaisto vartojimas neveikia gebėjimo atlikti šiuos darbus.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Dažniausios praneštos nepageidaujamos reakcijos buvo nazofaringitas, somnolencija, galvos skausmas, nuovargis ir galvos svaigimas. Toliau pateiktų nepageidaujamų reakcijų duomenys yra paremti apibendrinta placebo kontroliuojamų klinikinių tyrimų, kuriuose buvo tiriamos visos indikacijos ir dalyvavo 3 416 pacientų, gydytų levetiracetamu, analize. Šie duomenys papildyti gautaisiais vartojus levetiracetamą atitinkamų atvirų pratęsimo tyrimų metu, taip pat ir vaistiniui preparatui patekus į rinką. Levetiracetamo saugumo duomenys paprastai yra panašūs visose amžiaus grupėse (suaugusiesiems ir vaikams) ir visose patvirtintose epilepsijos indikacijose.

Nepageidaujamų reakcijų išvardinimas

Nepageidaujamos reakcijos, kurios buvo nustatytos klinikinių tyrimų (suaugusiųjų, paauglių, vaikų ir kūdikių >1 mėn.) metu ir po vaisto patekimo į rinką, yra išvardytos žemiau pateikiamoje lentelėje pagal organų sistemų klases bei pagal dažnį. Nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka ir jų dažnis apibūdinamas taip: labai dažni (≥1/10), dažni (nuo ≥1/100 iki <1/10); nedažni (nuo ≥1/1 000 iki <1/100); reti (nuo ≥1/10 000 iki <1/1 000) ir labai reti (<1/10 000).

Organų sistemų klasės pagal MedDRA	Dažnumo kategorija				
	Labai dažni	Dažni	Nedažni	Reti	Labai reti
Infekcijos ir infestacijos	Nazofaringitas			Infekcija	
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai			Thrombocitopenija, leukopenija	Pancitopenija, neutropenija, agranulocitozė	
Imuninės sistemos sutrikimai				Reakcija į vaistą, pasireiškianti eozinofilija ir sisteminiais simptomais (angl., *Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms* – DRESS)(1), padidėjęs jautrumas (įskaitant angioneurozinę edemą ir anafilaksiją)	
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai		Anoreksija	Kūno svorio sumažėjimas, kūno svorio padidėjimas	Hiponatremija	
Psichikos sutrikimai		Depresija, priešiškumas/agresija, nerimas, nemiga, nervingumas/irzlumas	Bandymas žudytis, suicidinės mintys, psichoziniai sutrikimai, nenormalus elgesys, haliucinacijos, pyktis, sumišimo būsena, panikos priepuolis, emocinis nepastovumas/nuotaikos svyravimai, susijaudinimas	Įvykdyta savižudybė, asmenybės sutrikimas, pakitęs mąstymas, delyras	Obsesinis kompulsinis sutrikimas(2)
Nervų sistemos sutrikimai	Somnolencija, galvos skausmas	Traukuliai, pusiausvyros sutrikimai, galvos svaigimas, letargija, drebulys	Amnezija, atminties pablogėjimas, sutrikusi koordinacija/ataksija, parestezija, dėmesio sutrikimai	Choreoatetozė, diskinezija, hiperkinezija, eisenos sutrikimas, encefalopatija, priepuolių pasunkėjimas, piktybinis neurolepsinis sindromas(3)	

Organų sistemų klasės pagal MedDRA	Dažnumo kategorija				
	Labai dažni	Dažni	Nedažni	Reti	Labai reti
Akių sutrikimai			Diplopija, sutrikęs regėjimas		
Ausų ir labirintų sutrikimai		Galvos svaigimas (vertigo)			
Širdies sutrikimai				QT intervalo elektrokardiogram oje pailgėjimas	
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai		Kosulys			
Virškinimo trakto sutrikimai		Pilvo skausmas, viduriavimas, dispepsija, vėmimas, pykinimas		Pankreatitas	
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai			Pakitę kepenų funkcijos tyrimo rezultatai	Kepenų nepakankamumas, hepatitas	
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai				Ūminis inkstų pažeidimas	
Odos ir poodinio audinio sutrikimai		Bėrimas	Alopecija, egzema, niežulys	Toksinė epidermio nekrolizė, Stivenso-Džonsono sindromas, daugiaformė eritema	
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai			Raumenų silpnumas, mialgija	Rabdomiolizė ir kreatinfosfokinazės aktyvumo padidėjimas kraujyje[(3)]	
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai		Astenija / nuovargis			
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos			Susižalojimas		

[(1)] Žr. „Atrinktų nepageidaujamų reakcijų aprašymas“.
[(2)] Vykdant stebėjimą po pateikimo rinkai buvo užfiksuoti labai reti obsesinių kompulsinių sutrikimų (OKS) atsiradimo atvejai pacientams, kurie anksčiau yra turėję OKS arba psichikos sutrikimų.
[(3)] Paplitimas reikšmingai didesnis japonams pacientams, lyginant su ne japonais pacientais.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų aprašymas

Kelių organų padidėjusio jautrumo reakcijos
Levetiracetamu gydytiems pacientams retai fiksuotos kelių organų padidėjusio jautrumo reakcijos (tai dar vadinama reakcija į vaistinį preparatą patiriant eozinofiliją ir sisteminius simptomus, DRESS). Klinikiniai pasireiškimai gali atsirasti praėjus 2–8 savaitėms po gydymo pradžios. Šių reakcijų išraiška būna įvairi, tačiau paprastai jos pasireiškia karščiavimu, išbėrimu, veido edema, limfadenopatijomis, hematologinių rodmenų pokyčiais ir gali būti susijusios su įvairių organų sistemų, daugiausia kepenų, pažaidomis. Jeigu įtariama kelių organų padidėjusio jautrumo reakcija, levetiracetamo vartojimą reikia nutraukti.

Anoreksijos išsivystymo rizika yra didesnė, jei levetiracetamas skiriamas kartu su topiramatas.
Nustatyti keletas alopecijos atvejų, kai nutraukus gydymą Keppra, plaukai ataugo.
Kai kuriais pancitopenijos atvejais buvo nustatytas kaulų čiulpų slopinimas.

Encefalopatijos atvejai paprastai pasireiškė gydymo pradžioje (praėjus nuo kelių dienų iki kelių mėnesių) ir išnyko nutraukus gydymą.

Vaikų populiacija

Placebo kontroliuojamų ir atvirų pratęsimo tyrimų metu 190 pacientų nuo 1 mėn. iki mažiau kaip 4 metų amžiaus buvo gydomi levetiracetamu. Šešiasdešimt iš šių pacientų buvo gydomi levetiracetamu placebo kontroliuojamuose tyrimuose. Placebo kontroliuojamų ir atvirų pratęsimo tyrimų metu 645 pacientai nuo 4 iki 16 metų amžiaus buvo gydomi levetiracetamu. 233 iš šių pacientų buvo gydomi levetiracetamu placebo kontroliuojamuose tyrimuose. Abiejose šiose vaikų amžiaus grupėse šie duomenys yra papildyti vartojant levetiracetamą, jam patekus į rinką.

Be to, 101 jaunesnis kaip 12 mėnesių kūdikis dalyvavo poregistraciniame saugumo tyrime. Jaunesniems kaip 12 mėnesių kūdikiams, sergantiems epilepsija, jokių naujų levetiracetamo vartojimo saugumo problemų nenustatyta.

Levetiracetamo nepageidaujamų reakcijų duomenys paprastai yra panašūs visose amžiaus grupėse ir visose patvirtintose epilepsijos indikacijose. Placebo kontroliuojamų tyrimų vaisto saugumo analizė vaikams atitiko suaugusiųjų, gydytų levetiracetamu, saugumo duomenis, išskyrus elgesio ir psichikos nepageidaujamas reakcijas, kurios vaikams pasireiškė dažniau negu suaugusiesiems. Vėmimas (labai dažnai 11,2%), susijaudinimas (dažnai 3,4%), nuotaikos svyravimai (dažnai 2,1%), emocinis nepastovumas (dažnai 1,7%), agresija (dažnai 8,2%), nenormalus elgesys (dažnai 5,6%) ir letargija (dažnai 3,9%) 4-16 meų amžiaus vaikams ir paaugliams pasireiškė dažniau negu kitose amžiaus grupėse ar bendruose saugumo duomenyse. Irzlumas (labai dažnai 11,7%) ir sutrikusi koordinacija (dažnai 3,3%) kūdikiams ir vaikams nuo 1 mėn. iki mažiau kaip 4 metų amžiaus pasireiškė dažniau negu kitose amžiaus grupėse ar bendruose saugumo duomenyse.

Dvigubai aklame, placebu kontroliuojamame saugumo tyrime vaikams, naudojant ne mažesnio saugumo modelį, buvo vertintas kognityvinis ir neuropsichologinis levetiracetamo poveikis 4-16 metų vaikams, sergantiems židinine epilepsija. Nustatyta, kad Keppra nesiskyrė nuo placebo (nebuvo mažiau saugus) lyginant pokyčius nuo pradžių grupėje iki protokolo pagal Leiter-R dėmesio ir atminties indeksą, atminties atrankos sudėtinį indeksą. Rezultatai, susiję su elgsenos ir emocinės būklės tyrimais parodė pablogėjimą levetiracetamu gydytiems pacientams pagal agresyvų elgesį, kuris buvo įvertintas standartizuotu sisteminiu būdu, naudojant patvirtintą klausimyną (Achenbach vaikų elgsenos skalę). Tačiau pacientų, vartojusių levetiracetamo ilgalaikiame atvirame stebėjimo tyrime, elgsenos ir emocinio funkcionavimo blogėjimo nestebėta, o konkrečiai agresyvumo rodikliai nebuvo blogesni nei pradžioje.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas
Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi

pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Simptomai

Perdozavusį Keppra pacientą gali apimti somnolencija, ažitacija, pasireikšti agresyvumas, sutrikti sąmonė, vystytis kvėpavimo slopinimas ir koma.

Pagalba perdozavimo atveju

Ūminio perdozavimo atveju patartina plauti skrandį arba sukelti vėmimą.
Specifinio levetiracetamo priešnuodžio nėra. Perdozavimo gydymas yra simptominis, galima atlikti hemodializę. Hemodializės metu pašalinama apie 60% levetiracetamo ir 74% pirminio metabolito.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – priešepilepsiniai vaistiniai preparatai, kiti priešepilepsiniai vaistiniai preparatai, ATC kodas – N03AX14.
Veiklioji medžiaga – levetiracetamas yra pirolidono darinys (α-etil-2-okso-1-pirolidino acetamido S-enantiomeras), kurio cheminė struktūra yra kitokia negu kitų priešepilepsinių vaistinių preparatų veikliųjų medžiagų.

Veikimo mechanizmas

Levetiracetamo veikimo mechanizmas dar nėra pilnai ištirtas. *In vitro* ir *in vivo* atlikti tyrimai leidžia daryti prielaidą, kad levetiracetamas nesutrikdo pagrindinių ląstelės charakteristikų ir normalios neurotransmisijos.
In vitro atlikti tyrimai rodo, kad levetiracetamas veikia Ca^{2+} koncentraciją neurone, dalinai slopindamas N-tipo Ca^{2+} sroves ir sumažindamas Ca^{2+} atsipalaidimą iš jo atsargų neurone. Be to, jis dalinai slopina cinko ir β-karbolinų indukuotas GASR ir glicino valdomas sroves. Dar daugiau, *in vitro* tyrimais nustatyta, kad levetiracetamas jungiasi su specifinėmis graužikų smegenų audinio vietomis. Ši jungimosi vieta yra sinapsinės pūslelės baltymas 2A, kuris, kaip manoma, dalyvauja pūslelės sintezėje ir neurotransmiterių egzocitozėje. Levetiracetamas ir jam struktūriškai gimininingi analogai išsidėsto tam tikra eile pagal jų afinitetą jungčiai su sinapsinės pūslelės baltymu 2A. Šio afiniteto laipsnis koreliuoja su junginių prieštraukuliniu apsauginiu aktyvumu naudojant audiogeninį epilepsijos modelį su pelėmis. Šie tyrimai leidžia manyti, kad sąveika tarp levetiracetamo ir sinapsinės pūslelės baltymo 2A gali sąlygoti vaistinio preparato priešepilepsinio veikimo mechanizmą.

Farmakodinaminis poveikis

Levetiracetamo priešepilepsinio poveikio spektras yra platus. Nustatyta, kad, naudojant gyvūnų židininių ir pirminių generalizuotų epilepsijos priepuolių modelius, jis apsaugo nuo priepuolių, neturi prokonvulsinio poveikio. Pirminis metabolitas yra neveiksmingas. Vaisto veiksmingumas žmonėms tiek židininės, tiek ir generalizuotos epilepsijos sąlygomis (epilepsiforminė iškrova/fotoparoksizminis atsakas) patvirtino platų levetiracetamo farmakologinio poveikio spektrą.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Papildomas suaugusiųjų, paauglių, vaikų ir kūdikių nuo1 mėn. amžiaus, sergančių epilepsija, židininių traukulių priepuolių su ar be antrinės generalizacijos gydymas.

Suaugusiesiems levetiracetamo veiksmingumas buvo įrodytas 3 dvigubai koduotuose, placebo kontroliuojamuose tyrimuose su 1 000 mg, 2 000 mg, 3 000 mg per parą, skiriant 2 padalintomis dozėmis, kai gydymo trukmė buvo iki 18 savaičių. Apibendrinta analizė parodė, kad pacientų, kuriems 50% ir daugiau nuo pradinio lygio sumažėjo dalinių traukulių priepuolių dažnis per savaitę, esant nuolatinėms dozėms (12/14 savaičių), dalis buvo 27,7%, 31,6% ir 41,3%, naudojusių 1 000, 2 000 ir 3 000 mg levetiracetamo atitinkamai ir 12,6% pacientų su placebo.

Vaikų populiacija

Vaikams (nuo 4 iki 16 m.) levetiracetamo veiksmingumas buvo įrodytas dvigubai koduotame, placebo kontroliuojamame tyrime, kuriame dalyvavo 198 pacientai ir gydymas truko 14 savaičių. Šiame tyrime pacientams levetiracetamas buvo skiriamas fiksuota 60 mg/kg/per parą (du kartus per parą) doze. 44,6% levetiracetamu gydytų pacientų ir 19,6% placebo pacientų židininių traukulių priepuolių dažnis per savaitę sumažėjo 50% ar daugiau, palyginti su pradiniu lygiu. 11,4% stabiliai gydytų pacientų neturėjo traukulių per paskutinius 6 mėnesius ir 7,2% nebuvo traukulių bent 1 metus.

Vaikams (nuo 1 mėn. ir jaunesnių kaip 4 metų) levetiracetamo veiksmingumas buvo įrodytas dvigubai koduotame, placebu kontroliuojamame tyrime, kuriame dalyvavo 116 pacientų ir gydymas truko 5 dienas. Šiame tyrime geriamojo tirpalo paros dozė pacientams buvo 20 mg/kg, 25 mg/kg, 40 mg/kg ar 50 mg/kg, remiantis jų dozės priderinimo pagal amžių schema. Šiame tyrime kūdikiams nuo 1 mėn iki <6 mėn 20 mg/kg/per parą dozė buvo palaipsniui didinama iki 40 mg/kg/per parą; kūdikiams ir vaikams nuo 6 mėn. iki <4 metų 25 mg/kg/per parą dozė buvo palaipsniui didinama iki 50 mg/kg/per parą. Bendra paros dozė buvo vartojama 2 kartus per parą.
Pirminis veiksmingumo matas buvo atsako dažnis (pacientų, kuriems 50 ir daugiau procentų sumažėjo dalinių priepuolių skaičius per parą), nustatytas centre dirbančio vertintojo, aklu metodu analizuojant 48 valandų video elektroencefalogramą (EEG). Veiksmingumo analizė atlikta 109 pacientams, kuriems atlikta bent 24 valandų trukmės video EEG pradinio ir vertinimo periodo metu. 43,6% levetiracetamu gydytų pacientų ir 19,6% placebo gavusių pacientų priskirti efektyvaus atsako grupei. Rezultatai skirtingo amžiaus grupėse nesiskyrė. Esant pastoviam nuolatiniam gydymui, 8,6% pacientų neturėjo traukulių per paskutinius 6 mėnesius ir 7,8% nebuvo traukulių bent 1 metus.
35 jaunesni kaip 1 metų kūdikiai su židininiais (daliniais) epilepsijos priepuoliais, iš kurių 13 buvo jaunesni kaip 6 mėn., dalyvavo klinikiniuose tyrimuose.

Monoterapija, gydant židininių traukulių priepuolius su ar be antrinės generalizacijo,s pacientams nuo 16 metų amžiaus, kuriems naujai diagnozuota epilepsija.

Levetiracetamo veiksmingumas monoterapijoje buvo įrodytas dvigubai koduotame, lygiagrečių grupių, palyginamojoje su kontroliuojamo atsipalaidavimo (CR) karbamazepinu tyrime su 576 pacientais (16 metų ir vyresniais), kuriems naujai arba neseniai diagnozuota epilepsija.
Pacientai turi turėti nesukeltus židininius traukulius arba tik su generalizuotais toniniais-kloniniais traukuliais. Pacientai buvo randomizuoti į karbamazepino CR 400–1200 mg/per parą arba levetiracetamo 1 000–3 000 mg/per parą grupes, gydymo trukmė – iki 121 savaitės priklausomai nuo atsako.
Šeši mėnesiai be traukulių buvo pasiekta 73,0% levetiracetamu gydytų pacientų ir 72,8% karbamazepinu CR gydytų pacientų, koreguotas absoliutus skirtumas tarp gydymų yra 0,2% (95% PI: -7,8 8,2). Daugiau nei pusei tiriamųjų nebuvo traukulių 12 mėnesių (56,6% ir 58,5% tiriamųjų atitinkamai su levetiracetamu ir karbamazepinu CR).

Tyrime, atspindinčioje klinikinę patirtį, kartu skiriamų priešepilepsinių vaistinių preparatų vartojimą galima nutraukti ribotam skaičiui pacientų, kurie buvo papildomai gydyti levetiracetamu (36 suaugusieji pacientai iš 69).

Papildomas suaugusiųjų ir paauglių nuo 12 metų amžiaus, sergančių jaunatvine mioklonine epilepsija, miokloninių traukulių gydymas.

Levetiracetamo veiksmingumas buvo įrodytas dvigubai koduotame, placebo kontroliuojamoje 16 savaičių trukmės tyrime su 12 metų amžiaus ir vyresniais pacientais, kenčiančiais nuo idiopatinės

generalizuotos epilepsijos su miokloniniais traukuliais, esant įvairiems sindromams. Dauguma pacientų sirgo jaunatvine mioklonine epilepsija.
Šiame tyrime levetircetamo dozė buvo 3 000 mg/per parą, skiriama per 2 kartus.
58,3% levetiracetamu gydytų pacientų ir 23,3% placebo pacientų mažiausiai 50% sumažėjo dienų, kai įvyksta miokloniniai traukuliai. Esant nepertraukiamam, ilgalaikiam gydymui, 28,6% pacientų neturėjo miokloninių traukulių bent 6 mėnesius, o 21,0% pacientų neturėjo traukulių bent 1 metus.

Papildoma terapija, gydant suaugusiųjų ir paauglių nuo 12 metų amžiaus su idiopatine generalizuota epilepsija, pirminius generalizuotus toninius-kloninius traukulius.

Levetiracetamo veiksmingumas buvo įrodytas 24 savaičių trukmės dvigubai koduotame, placebo kontroliuojamame tyrime, kuri apima suaugusiuosius, paauglius ir ribotą skaičių vaikų, sergančių idiopatine generalizuota epilepsija su pirminiais generalizuotais toniniais-kloniniais (PGTK) traukuliais, esant įvairiems sindromams (jaunatvinei miokloninei epilepsijai, jaunatvinei ir vaikų epilepsinei absencijai arba epilepsijai su „Grand Mal“ traukuliais pabundant).
Šiame tyrime levetiracetamo dozė buvo 3 000 mg/per parą suaugusiesiems arba 60 mg/kg/per parą vaikams, dalinant dozę į 2 dalis.
72,2 % levetiracetamu gydytų pacientų ir 45,2% placebo pacientų 50% ar daugiau sumažėjo PGTK traukulių dažnis per savaitę. Esant nepertraukiamam ilgalaikiam gydymui, 47,4% pacientų neturėjo toninių-kloninių traukulių bent 6 mėnesius, o 31,5% neturėjo toninių-kloninių traukulių bent 1 metus.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Levetiracetamas yra gerai tirpus ir skvarbus junginys. Jo farmakokinetinis profilis yra tiesinis; svyravimai (tiek imant atskirą individą, tiek ir jų grupes) yra nedideli. Vartojant vaistą kartotinai, jo klirensas nesikeičia. Duomenų apie kokį nors lyties, rasės ar paros laiko poveikį vaisto farmakokinetikai nėra. Sveikų savanorių ir epilepsija sergančių pacientų organizme vaisto farmakokinetika yra panaši.

Dėl visiškos ir tiesinės rezorbcijos vaisto koncentraciją plazmoje galima prognozuoti pagal geriamąją levetiracetamo dozę, išreikštą mg/kg kūno svorio. Todėl levetiracetamo koncentracijos kraujo plazmoje stebėti nereikia.

Suaugusiesiems ir vaikams nustatyta reikšminga koreliacija tarp vaisto koncentracijos seilėse ir kraujo plazmoje (koncentracijos seilėse ir kraujo plazmoje santykis svyravo nuo 1 iki 1,7, kai buvo vartojamos geriamosios tabletės bei praėjus 4 valandoms po geriamojo tirpalo vartojimo).

Suaugusieji ir paaugliai

Absorbcija

Išgertas levetiracetamas greitai rezorbuojasi. Išgerto vaisto biologinis prieinamumas yra beveik 100%. Išgerto vaisto didžiausia koncentracija plazmoje (C_{max}) susidaro po 1,3 val. Kai vaisto geriama 2 kartus per per parą, jo pastovioji koncentracija kraujo plazmoje nusistovi po 2 dienų.
Išgėrus vienkartinę 1 000 mg dozę arba vartojant po 1 000 mg 2 kartus per parą kartotinai, didžiausia koncentracija (C_{max}) paprastai būna atitinkamai 31 ir 43 µg/ml.
Rezorbcijos apimtis nuo dozės ir nuo maisto nepriklauso.

Pasiskirstymas

Duomenų apie pasiskirstymą žmogaus organizmo audiniuose nėra.
Nei levetiracetamas, nei jo pirminis metabolitas reikšmingai nesijungia su plazmos baltymais (<10%).
Levetiracetamo pasiskirstymo tūris yra apie 0,5-0,7 l/kg – vertė, artima bendram organizmo vandens tūriui.

Biotransformacija

Žmogaus organizme levetiracetamas metabolizuojamas nedaug. Pagrindinis metabolizmo kelias (24% dozės) yra acetamido grupės fermentinė hidrolizė. Pirminio metabolito (ucb L057) susidaryme kepenų citochromo P_{450} izoformos nedalyvauja. Levetiracetamo acetamido grupės hidrolizė nustatoma daugelyje audinių, įskaitant ir kraujo kūnelius. Metabolitas ucb L057 yra farmakologiškai neaktyvus.

Taip pat buvo identifikuoti du kiti metabolitai (nedideli kiekiai). Pirmasis iš jų susidaro hidroksilinant pirolidono žiedą (1,6% dozės), antrasis – atveriant pirolidono žiedą (0,9% dozės). Kiti neidentifikuoti komponentai sudarė tik 0,6% nuo suvartotos dozės.

Nei levetiracetamo, nei jo pirminio metabolito enantiomerinė interkoversija (t.y. vieno enantiomero virtimas kitu) *in vivo* sąlygomis neaptikta.

Tyrimais *in vitro* nustatyta, kad levetiracetamas ir jo pirminis metabolitas neslopina pagrindinių žmogaus kepenų citochromo P_{450} izoformų (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ir 1A2), gliukuronilo transferazės (UGT1A1 ir UGT1A6) ir epoksido hidroksilazės veiklos. Be to, *in vitro* levetiracetamas neveikia valpro rūgšties gliukuronizacijos.
Žmonių hepatocitų kultūroje levetiracetamas turėjo mažą arba neturėjo jokio poveikio CYP1A2, SULT1E1 ar UGT1A1. Levetiracetamas silpnai sužadina CYP2B6 ir CYP3A4. Tarpusavio sąveikos tyrimų *in vitro* ir *in vivo* su geriamaisiais kontraceptikais, digoksinu ir varfarinu duomenys rodo, kad reikšmingas fermentų sužadinimas *in vivo* yra mažai tikėtinas. Todėl Keppra sąveika su kitomis medžiagomis arba atvirkščiai yra mažai tikėtina.

Eliminacija

Levetiracetamo pusinės eliminacijos laikas suaugusiesiems buvo 7±1 val. ir nekito keičiant dozę, vartojimo būdą ar vartojant vaistą kartotinai. Vidutinis suminis kūno klirensas buvo 0,96 ml/min./kg.

Pagrindinis vaisto išskyrimo kelias – su šlapimu (vidutiniškai 95% nuo išgertos dozės; per 48 valandas išsiskyrė apie 93% vaisto dozės). Tik 0,3% vaisto dozės išsiskiria su išmatomis.
Kumuliacinė levetiracetamo ir jo pirminio metabolito eliminacija su šlapimu per pirmąsias 48 valandas sudarė atitinkamai 66% ir 24% dozės.
Levetiracetamo ir ucb L057 inkstų klirensas buvo atitinkamai 0,6 ir 4,2 ml/min./kg, o tai rodo, kad levetiracetamas išskiriamas glomerulų filtracijos būdu su vėlesne kanalėlių reabsorbcija. Be to, tai rodo, kad pirminis metabolitas be glomerulų filtracijos taip pat išskiriamas ir aktyvia sekrecija per inkstų kanalėlius. Levetiracetamo eliminacija koreliuoja su kreatinino klirensu.

Senyvi žmonės

Senyviems žmonėms pusinės eliminacijos laikas pailgėja apie 40% (nuo 10 iki 11 valandų). Tai priklauso nuo šiai populiacijai būdingo inkstų funkcijos susilpnėjimo (žr. 4.2 skyrių).

Inkstų funkcijos sutrikimas

Ir levetiracetamo, ir jo pirminio metabolito menamas organizmo klirensas koreliuoja su kreatinino klirensu. Todėl pacientams, kuriems yra vidutinio ar sunkaus laipsnio inkstų nepakankamumas, Keppra dozes rekomenduojama koreguoti pagal kreatinino klirensą (žr. 4.2 skyrių).

Suaugusiems tiriamiesiems, sergantiems galutine (anurine) inkstų ligos stadija, pusinės eliminacijos laikas tarp dializių ir dializės metu buvo atitinkamai apytiksliai 25 ir 3,1 val.
Frakcinis levetiracetamo pašalinimas per standartinę 4 valandų hemodializės procedūrą buvo 51%.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Tiriamiesiems, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, reikšmingų levetiracetamo klirenso pokyčių nenustatyta. Daugumai tiriamųjų, sergančių sunkiu kepenų funkcijos

sutrikimu, levetiracetamo klirensas dėl kartu esančio inkstų nepakankamumo sumažėjo daugiau nei 50% (žr. 4.2 skyrių).

Vaikų populiacija

Vaikai (nuo 4 iki 12 metų)

Epilepsija sergantiems vaikams (6-12 metų) išgėrus vienkartinę geriamąją dozę (20 mg/kg kūno svorio), levetiracetamo pusinės eliminacijos laikas – 6 val. Perskaičiavus klirensą pagal kūno svorį, vaikų jis yra apie 30% didesnis nei epilepsija sergančių suaugusiųjų.

Duodant epilepsija sergantiems vaikams (4-12 metų) gerti vaisto (20-60 mg/kg kūno svorio per parą) kartotinai, levetiracetamas absorbavosi greitai. Didžiausia koncentracija kraujo plazmoje išgėrus vaisto buvo po 0,5-1 valandos. Buvo nustatyta, jog didžiausios koncentracijos kraujo plazmoje bei ploto po kreive (AUC) didėjimas buvo linijinis ir nuo dozės priklausomas. Pusinės eliminacijos laikas buvo apie 5 val. Menamas organizmo klirensas buvo 1,1 ml/min./kg kūno svorio.

Kūdikiai ir vaikai (nuo 1 mėn. iki 4 metų)

Išgėrus epilepsija sergantiems vaikams (nuo 1 mėn. iki 4 metų) vienkartinę 100 mg/ml geriamojo tirpalo dozę (20 mg/kg kūno svorio), levetiracetamas greitai absorbavosi ir didžiausia koncentracija kraujo plazmoje susidarė apytikriai po 1 val. Farmakokinetikos duomenys rodo, kad pusinės eliminacijos laikas buvo trumpesnis (5,3 val.) negu suaugusiųjų (7,2 val.) ir menamas organizmo klirensas buvo greitesnis (1,5 ml/min./kg kūno svorio) negu suaugusiųjų (0,96 ml/min./kg kūno svorio).

Populiacijos farmakokinetinėje analizėje, atliktoje pacientams nuo 1 mėn. iki 16 metų, kūno masė reikšmingai koreliavo su tariamuoju klirensu (klirensas didėjo, didėjant kūno masei) ir tariamuoju pasiskirstymo tūriu. Amžius įtakojo abu parametrus. Šis veikimas buvo labiau išreikštas jaunesniems kūdikiams ir mažėjo su amžiumi, o ketverių metų amžiuje tapo nereikšmingu.

Abiejose populiacijos farmakokinetinėse analizėse tikrasis levetiracetamo klirensas padidėjo apie 20%, skiriant jį su kepenų fermentus indukuojančiais priešepilepsiniais vaistais.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Įprastų farmakologinio saugumo, genotoksiškumo, galimo kancerogeniškumo duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.
Nepageidaujamos reakcijos, kurios nepastebėtos klinikinių tyrimų su žmonėmis metu, tačiau aptiktos žiurkėms ir mažesniu laipsniu pelėms, esant ekspozicijos lygiui panašiam kaip ir žmogaus organizme ir kurios gali turėti reikšmės klinikinėje praktikoje, buvo kepenų (matomai adaptaciniai) pokyčiai: padidėjęs kepenų svoris, centrinių skilčių hipertrofija, riebalinė infiltracija ir kepenų fermentų suaktyvėjimas kraujo plazmoje.

Nepageidaujamų reakcijų žiurkių patinų ar patelių vaisingumui ar dauginimosi funkcijai nebuvo stebima, kai tėvams ir F1 kartai buvo duodama iki 1800 mg/kg kūno svorio per parą (6 kartus didesnė už didžiausią rekomenduojamą žmogui paros dozę pagal mg/m^2).

Žiurkėms buvo atlikti du embiono-vaisiaus vystymosi tyrimai, skiriant 400 mg/kg, 1200 mg/kg ir 3600 mg/kg per parą. Skiriant 3600 mg/kg/per parą tik viename iš dviejų embiono-vaisiaus vystymosi tyrimų kiek sumažėjo vaisiaus svoris, tai buvo susiję su nežymiais skeleto formavimosi nukrypimais/nedidelėmis anomalijomis. Didesnio embrionų mirtingumo ar apsigimimų dažnio nenustatyta. Dozė, nesukelianti pašalinių reiškinių (NOAEL – *no observed adverse effect level*), buvo 3600 mg/kg/per parą palikuonių besilaukiančioms (12 kartų didesnės už didžiausią rekomenduojamą žmogui paros dozę pagal mg/m^2) ir 1200 mg/kg/per parą vaisiui.
Atlikti keturi embriono-vaisiaus vystymosi tyrimai su triušiais, tiriant 200 mg/kg, 600 mg/kg, 800 mg/kg, 1200 mg/kg ir 1800 mg/kg per parą dozes. 1800 mg/kg/per parą dozė pasižymėjo išreikštu

toksiniu poveikiu patelėms ir vaisiaus masės sumažėjimu bei dažnesnėmis kardiovaskulinėmis ir skeleto anomalijomis. Dozė, nesukelianti pašalinių reiškinių (NOAEL) patelėms buvo <200 mg/kg/per parą, o vaisiui 200 mg/kg/per parą (tai atitinka maksimalią rekomenduojamą žmogui paros dozę pagal mg/m^2).
Perinatalinio ir postnatalinio vystymosi tyrimas buvo atliktas žiurkėms, skiriant 70 mg/kg, 350 mg/kg ir 1800 mg/kg per parą levetiracetamo dozes. NOAEL buvo ≥1800 mg/kg/per parą F0 patelėms ir F1 jauniklių išgyvenamumui, augimui ir vystymuisi iki nujunkymo (6 kartus didesnė už didžiausią rekomenduojamą žmogui paros dozę pagal mg/m^2).

Žiurkių ir šunų ką tik atvestų palikuonių ir jauniklių tyrimais nustatyta, kad nepageidaujamo poveikio įprastiniam vystymuisi ar brendimui nebuvo, kai gyvūnams buvo duodama iki 1800 mg/kg kūno svorio per parą (6 – 17 kartų didesnė už didžiausią rekomenduojamą žmogui paros dozę pagal mg/m^2).

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės branduolys:
Kroskarmeliozės natrio druska
Makrogolis 6000
Bevandenis koloidinis silicio dioksidas
Magnio stearatas

Dengiančioji plėvelė:
Iš dalies hidrolizuotas polivinilo alkoholis
Titano dioksidas (E171)
Makrogolis 3350
Talkas

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Aliuminio/PVC lizdinės plokštelės, sudėtos į kartono dėžutes po 10, 20, 30, 50, 60, 100 plėvele dengtų tablečių ir sudėtines pakuotes po 200 (2 pakuotės po 100) plėvele dengtų tablečių.

Aliuminio/PVC perforuotos dalomosios lizdinės plokštelės, sudėtos į kartono dėžutes po 100 x 1 plėvele dengtą tabletę.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2000 m. rugsėjo 29 d.
Paskutinio perregistravimo data 2015 m. rugpjūčio 20 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje https://www.ema.europa.eu.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Keppra 100 mg/ml geriamasis tirpalas

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Viename mililitre tirpalo yra 100 mg levetiracetamo.

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas:
Kiekviename ml yra 2,7 mg metilo parahidroksibenzoato (E218), 0,3 mg propilo parahidroksibenzoato (E216) ir 300 mg skystojo maltitolio.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Geriamasis tirpalas.
Skaidrus skystis.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Keppra skiriama monoterapijai gydyti suaugusiesiems ir paaugliams, vyresniems nei 16 metų, kuriems naujai diagnozuota epilepsija ir yra židininių (dalinių) epilepsijos priepuolių su antrine generalizacija ar be jos.

Keppra skiriama kaip papildoma priemonė:
- gydyti epilepsija sergantiems suaugusiesiems, paaugliams, vaikams ir vyresniems kaip 1 mėn. kūdikiams, kuriems yra židininių (dalinių) epilepsijos priepuolių, lydimų antrinės generalizacijos ar be jos.
- gydant miokloninius traukulius suaugusiesiems ir paaugliams nuo 12 metų amžiaus su juveniline mioklonine epilepsija.
- gydyti suaugusiųjų ir nuo 12 metų amžiaus, sergančių idiopatine generalizuota epilepsija, pirminius generalizuotus toninius-kloninius traukulius.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Židininiai (daliniai) epilepsijos priepuoliai
Rekomenduojama monoterapijos dozė (16 metų ir vyresniems asmenims) ir papildomo gydymo dozė yra tokia pati, kaip aprašyta toliau.

Visos indikacijos

Suaugusiesiems (≥18 metų) ir paaugliams (nuo 12 iki 17 metų), kurių kūno svoris 50 kg ir didesnis

Pradinė terapinė dozė yra po 500 mg 2 kartus per parą. Tokią dozę galima pradėti vartoti jau nuo pirmosios gydymo dienos. Tačiau mažesnė pradinė po 250 mg 2 kartus per parą dozė gali būti skirta, remiantis gydytojo traukulių sumažėjimo poreikio įvertinimu, lyginant su galimu šalutiniu poveikiu. Po dviejų savaičių ji gali būti padidinta iki po 500 mg 2 kartus per parą.

Priklausomai nuo klinikinio atsako ir tolerancijos, paros dozę galima padidinti iki po 1 500 mg 2 kartus per parą. Dozę didinti ar mažinti galima po 250 mg ar 500 mg 2 kartus per parą kas 2-4 savaites.

Paaugliams (nuo 12 iki 17 metų), kurių kūno svoris mažesnis nei 50 kg, ir vaikams nuo 1 mėnesio amžiaus

Gydytojas, įvertinęs kūno svorį, amžių ir dozę, turi paskirti tinkamiausią farmacinę formą, pavidalą ir stiprumą. Kaip koreguoti dozę atsižvelgiant į svorį, žr. skyriuje *Vaikų populiacija*.

Nutraukimas

Jei reikia nutraukti Keppra vartojimą, rekomenduojama tai daryti palaipsniui (pvz., suaugusiesiems ir paaugliams, kurių kūno svoris didesnis kaip 50 kg: mažinant po 500 mg 2 kartus per parą kas 2-4 savaites; vyresniems kaip 6 mėn.kūdikiams, vaikams ir paaugliams, kurių kūno svoris mažesnis nei 50 kg:dozės negalima mažinti daugiau kaip po 10 mg/kg kūno svorio 2 kartus per parą kas 2 savaites; kūdikiams (jaunesniems kaip 6 mėn.) dozės negalima mažinti daugiau kaip po 7 mg/kg 2 kartus per parą kas 2 savaites).

Ypatingos populiacijos

Senyvi žmonės (65 metų ir vyresni)

Senyviems žmonėms, kurių inkstų funkcija sutrikusi, rekomenduojama dozę patikslinti (žr. žemiau „Inkstų funkcijos sutrikimas”).

Inkstų funkcijos sutrikimas

Paros dozę būtina nustatyti individualiai, atsižvelgiant į paciento inkstų funkciją.

Suaugusiesiems skiriama dozė tikslinama, remiantis žemiau pateikta lentele. Norint naudotis šia lentele, reikia apskaičiuoti paciento kreatinino klirensą (KK) ml/min. Suaaugusiems ir paaugliams, kurių kūno svoris 50 kg ir didesnis, kreatinino klirensą (ml/min.) galima apskaičiuoti pagal pateikiamą formulę, nustačius kreatinino koncentraciją serume (mg/dl):

$$\text{KK (ml/min.)} = \frac{[140\text{-amžius (metais)}] \times \text{svoris (kg)}}{72 \times \text{serumo kreatininas (mg/dl)}} \ (\times\ 0{,}85 \text{ moterims})$$

Po to KK koreguojamas pagal kūno paviršiaus plotą (KPP) taip:

$$\text{KK (ml/min./1,73 m}^2) = \frac{\text{KK (ml/min.)}}{\text{Paciento KPP (m}^2)} \times 1{,}73$$

Dozės koregavimas suaugusiesiems ir paaugliams, sveriantiems daugiau kaip 50 kg, kuriems yra sutrikusi inkstų funkcija:

Grupė	Kreatinino klirensas (ml/min./1,73m^2)	Dozė ir dažnis
Normali inkstų funkcija	≥ 80	Nuo 500 iki 1 500 mg du kartus per parą
Lengvas inkstų nepakankamumas	50-79	Nuo 500 iki 1 000 mg du kartus per parą
Vidutinio sunkumo inkstų nepakankamumas	30-49	Nuo 250 iki 750 mg du kartus per parą
Sunkus inkstų nepakankamumas	< 30	Nuo 250 iki 500 mg du kartus per parą
Galutine inkstų ligos stadija sergantys pacientai dializuojami pacientai [1]	-	Nuo 500 iki 1 000 mg vieną kartą per parą[2]

[1] Pirmąją gydymo levetiracetamu dieną rekomenduojama 750 mg pradinė dozė.
[2] Po dializės rekomenduojama papildomai skirti 250-500 mg.

Vaikams, kuriems yra sutrikusi inkstų funkcija, levetiracetamo dozę reikia koreguoti įvertinus inkstų funkciją, nes levetiracetamo klirensas susijęs su ja. Ši rekomendacija pagrįsta suaugusiųjų, kuriems yra sutrikusi inkstų funkcija, tyrimais.

Jaunesniems paaugliams, vaikams ir kūdikiams kreatinino klirensą (ml/min./1,73 m^2) galima apskaičiuoti pagal pateikiamą formulę (Schwartz fomulę), nustačius kreatinino koncentraciją serume (mg/dl):

$$\text{KK (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = \frac{\text{Ūgis (cm) x ks}}{\text{Kreatinino koncentracija serume (mg/dl)}}$$

ks = 0,45 (kūdikiams iki 1 metų); ks = 0,55 (vaikams, jaunesniems kaip 13 metų ir merginoms paauglėms); ks = 0,7 (vaikinams paaugliams)

Dozės koregavimas kūdikiams, vaikams ir paaugliams, sveriantiems mažiau nei 50 kg, kuriems yra sutrikusi inkstų funkcija:

Grupė	Kreatinino klirensas (ml/min./1,73 m^2)	Dozė ir dažnis [1]	
		1 mėn. ir jaunesni kaip 6 mėn. kūdikiai	6-23 mėn. kūdikiai, vaikai ir paaugliai, kurių kūno svoris mažesnis nei 50 kg
Normali inkstų funkcija	≥ 80	Nuo 7 iki 21 mg/kg (0,07-0,21 ml/kg) du kartus per parą	Nuo 10 iki 30 mg/kg (0,10-0,30 ml/kg) du kartus per parą
Lengvas inkstų nepakankamumas	50-79	Nuo 7 iki 14 mg/kg (0,07-0,14 ml/kg) du kartus per parą	Nuo 10 iki 20 mg/kg (0,10-0,20 ml/kg) du kartus per parą
Vidutinio sunkumo inkstų funkcijos nepakankamumas	30-49	Nuo 3,5 iki 10,5 mg/kg (0,035 - 0,105 ml/kg) du kartus per parą	Nuo 5 iki 15 mg/kg (0,05-0,15 ml/kg) du kartus per parą
Sunkus inkstų nepakankamumas	< 30	Nuo 3,5 iki 7 mg/kg (0,035-0,07 ml/kg) du kartus per parą	Nuo 5 iki 10 mg/kg (0,05-0,10 ml/kg) du kartus per parą

Galutine inkstų ligos stadija sergantys pacientai - dializuojami pacientai	-	Nuo 7 iki 14 mg/kg (0,07-0,14 ml/kg) vieną kartą per parą (2) (4)	Nuo 10 iki 20 mg/kg (0,10-0,20 ml/kg) vieną kartą per parą (3) (5)

(1) Keppra geriamasis tirpalas turi būti vartojamas mažesnėms nei 250 mg dozėms, kai rekomenduojama dozė negali būti pasiekta, vartojant kelias 250 mg tabletes ir pacientams, negalintiems praryti tablečių.
(2) A pirmąją gydymo levetiracetamu dieną rekomenduojama 10,5 mg/kg (0,105 ml/kg) pradinė dozė.
(3) A pirmąją gydymo levetiracetamu dieną rekomenduojama 15 mg/kg (0,15 ml/kg) pradinė dozė.
(4) Po dializės rekomenduojama papildomai skirti 3,5-7 mg/kg (0,035-0,07 ml/kg).
(5) Po dializės rekomenduojama papildomai skirti 5-10 mg/kg (0,05-0,10 ml/kg).

Kepenų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nereikia. Pacientams, turintiems sunkų kepenų funkcijos sutrikimą, kreatinino klirensas gali nepakankamai atspindėti inkstų funkcijos nepakankamumo laipsnį.
Todėl, kai kreatinino klirensas yra mažesnis kaip 60 ml/min./1,73 m^2, kasdienę palaikomąją dozę rekomenduojama sumažinti 50%.

Vaikų populiacija

Gydytojas, įvertinęs amžių, kūno svorį ir dozę, turi paskirti tinkamiausią farmacinę formą, pavidalą ir stiprumą.

Kūdikiams ir vaikams, jaunesniems kaip 6 metų, labiau tinka vartoti Keppra geriamasis tirpalas. Be to, tiekiamos esamo stiprumo tabletės netinkamos vartoti vaikų, kurių svoris mažesnis nei 25 kg, pradiniam gydymui, taip pat pacientams, negalintiems praryti tablečių, ir mažesnių nei 250 mg dozių vartojimui. Visais šiais nurodytais atvejais reikia vartoti Keppra geriamojo tirpalo.

Monoterapija

Keppra saugumas ir veiksmingumas vaikams ir paaugliams, jaunesniems kaip 16 metų, kaip monoterapinis gydymas, neištirti.
Duomenų nėra.

50 kg ir daugiau sveriantys paaugliai (16 ir 17 metų amžiaus), kuriems naujai diagnozuota epilepsija ir yra židininių (dalinių) epilepsijos priepuolių su antrine generalizacija ar be jos
Žr. ankstesnį skyrių *Suaugusiesiems (≥18 metų) ir paaugliams (12–17 metų), kurių kūno svoris 50 kg ir didesnis.*

Papildomas gydymas kūdikiams nuo 6 iki 23 mėn., vaikams (nuo 2 iki 11 metų) ir paaugliams (nuo 12 iki 17 metų), kurių kūno svoris mažesnis nei 50 kg

Pradinė gydomoji dozė yra 10 mg/kg kūno svorio du kartus per parą.
Priklausomai nuo klinikinio atsako ir tolerancijos, dozę galima didinti po 10 mg/kg du kartus per parą kas 2 savaites iki po 30 mg/kg kūno svorio 2 kartus per parą. Dozę didinti ar mažinti galima ne daugiau kaip po 10 mg/kg 2 kartus per parą kas 2 savaites. Esant bet kuriai vartojimo indikacijai reikia vartoti mažiausią veiksmingą dozę.

Esant bet kuriai vartojimo indikacijai 50 kg ir daugiau sveriantiems vaikams skiriama tokia pati dozė kaip suaugusiesiems.
Dėl bet kurios vartojimo indikacijos žr. ankstesnį skyrių *Suaugusiesiems (≥18 metų) ir paaugliams (12–17 metų), kurių kūno svoris 50 kg ir didesnis.*

Vyresnių kaip 6 mėn. kūdikių, vaikų ir paauglių gydymui rekomenduojamos dozės:

Kūno svoris	Pradinė dozė: 10 mg/kg du kartus per parą	Didžiausia dozė: 30 mg/kg du kartus per parą
6 kg [1]	60 mg (0,6 ml) du kartus per parą	180 mg (1,8 ml) du kartus per parą
10 kg [1]	100 mg (1 ml) du kartus per parą	300 mg (3 ml) du kartus per parą
15 kg [1]	150 mg (1,5 ml) du kartus per parą	450 mg (4,5 ml) du kartus per parą
20 kg [1]	200 mg (2 ml) du kartus per parą	600 mg (6 ml) du kartus per parą
25 kg	250 mg du kartus per parą	750 mg du kartus per parą
Nuo 50 kg [2]	500 mg du kartus per parą	1 500 mg du kartus per parą

[1] Vaikus, kurių kūno svoris 25 kg arba mažesnis, reikėtų pradėti gydyti Keppra 100 mg/ml geriamuoju tirpalu.
[2] Vaikams ir paaugliams, kurių kūno svoris 50 kg ir didesnis, dozė tokia pati kaip suaugusiesiems.

Papildomas gydymas kūdikiams nuo 1 mėn. iki <6 mėn.

Pradinė gydomoji dozė yra 7 mg/kg du kartus per parą.
Priklausomai nuo klinikinio atsako ir tolerancijos, paros dozę galima didinti po 7 mg/kg du kartus per parą kas 2 savaites iki rekomenduojamos po 21 mg/kg 2 kartus per parą dozės. Dozę didinti ar mažinti galima ne daugiau kaip po 7 mg/kg 2 kartus per parą kas 2 savaites. Turi būti naudojama mažiausia veiksminga dozė.
Kūdikius reikia pradėti gydyti Keppra 100 mg/ml geriamuoju tirpalu.

Nuo 1 mėn. ir jaunesnių kaip 6 mėn. kūdikių gydymui rekomenduojamos dozės:

Kūno svoris	Pradinė dozė: 7 mg/kg du kartus per parą	Didžiausia dozė: 21 mg/kg du kartus per parą
4 kg	28 mg (0,3 ml) du kartus per parą	84 mg (0,85 ml) du kartus per parą
5 kg	35 mg (0,35 ml) du kartus per parą	105 mg (1,05 ml) du kartus per parą
7 kg	49 mg (0,5ml) du kartus per parą	147 mg du (1,5 ml) kartus per parą

Galimi trys pakuotės dydžiai:
- 300 ml buteliukas su 10 ml geriamuoju švirkštu (kuriame telpa iki 1 000 mg levetiracetamo) sugraduotu kas 0,25 ml (tai atitinka 25 mg).
  Ši pakuotė turi būti skiriama 4 metų ir vyresniems vaikams, paaugliams ir suaugusiems.
- 150 ml buteliukas su 5 ml geriamuoju švirkštu (kuriame telpa iki 500 mg levetiracetamo) sugraduotu kas 0,1 ml (tai atitinka 10 mg) nuo 0,3 ml iki 5 ml ir kas 0,25 ml (tai atitinka 25 mg) nuo 0,25 ml iki 5 ml.
  Siekiant užtikrinti dozės tikslumą, ši pakuotė turi būti skiriama kūdikiams ir mažiems vaikams nuo 6 mėn. iki mažiau kaip 4 metų amžiaus.
- 150 ml buteliukas su 1 ml geriamuoju švirkštu (kuriame telpa iki 100 mg levetiracetamo) sugraduotu kas 0,05 ml (tai atitinka 5 mg).
  Siekiant užtikrinti dozės tikslumą, ši pakuotė turi būti skiriama nuo 1 mėn. iki mažiau kaip 6 mėn. amžiaus kūdikiams.

Vartojimo metodas
Geriamasis tirpalas gali būti tirpinamas stiklinėje vandens arba kūdikio buteliuke ir vartojamas valgymo metu arba nepriklausomai nuo jo. Pavartojus per burną gali būti jaučiamas kartus levetiracetamo skonis.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba kitiems pirolidono dariniams, arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Inkstų funkcijos sutrikimas
Skiriant Keppra pacientams, kuriems yra sutrikusi inkstų funkcija, dozę gali tekti patikslinti. Prieš parenkant dozę pacientams, turintiems sunkų kepenų funkcijos nepakankamumą, rekomenduojama prieš tai įvertinti inkstų funkciją (žr. 4.2 skyrių).

Ūminis inkstų pažeidimas
Levetiracetamo vartojimas labai retais atvejais buvo susijęs su ūminiu inkstų pažeidimu, kurio pasireiškimo laikas nuo kelių dienų iki kelių mėnesių.

Kraujo ląstelių kiekis
Vartojant levetiracetamo, retais atvejais buvo nustatytas sumažėjęs kraujo ląstelių kiekis (neutropenija, agranulocitozė, leukopenija, trombocitopenija ir pancitopenija), paprastai gydymo pradžioje. Pacientams, kuriems yra reikšmingas silpnumas, karščiavimas, pasikartojančios infekcijos ar krešėjimo sutrikimai, patariama nustatyti kraujo ląstelių kiekį (žr. 4.8 skyrių).

Savižudybės
Savižudybių, bandymų nusižudyti ir minčių apie savižudybę buvo užregistruota ligoniams, kurie buvo gydomi antiepilepsiniais vaistais (įskaitant ir levetiracetamu). Atsitiktinių imčių placebu kontroliuojamų vaistinių preparatų nuo epilepsijos klinikinių tyrimų metaanalizės duomenys taip pat parodė šiek tiek padidėjusią minčių apie savižudybę ir bandymo nusižudyti riziką. Šios rizikos mechanizmas nėra aiškus.

Taigi, pacientai turi būti stebimi dėl depresijos požymių ir/ar minčių apie savižudybę bei bandymo nusižudyti požymių ir atitinkamas gydymas turi būti apsvarstytas. Ligonius (ir jų globėjus) reikia įspėti, kad kreiptųsi į gydytoją dėl patarimo, jei pasireiškia depresijos požymių ir/ar minčių apie savižudybę bei bandymo nusižudyti požymių.

Nenormalus ir agresyvus elgesys
Levetiracetamas gali sukelti psichozinius simptomus ir elgesio anomalijas, įskaitant dirglumą ir agresyvumą. Pacientus, gydomus levetiracetamu, reikia stebėti, ar neatsiranda psichiatrinių požymių, rodančių svarbius nuotaikos ir (arba) asmenybės pokyčius. Pastebėjus tokį elgesį, reikia apsvarstyti galimybę koreguoti arba laipsniškai nutraukti gydymą. Jeigu svarstoma nutraukti gydymą, žr. 4.2 skyrių.

Priepuolių pasunkėjimas
Levetiracetamas, kaip ir kiti antiepilepsinių vaistų tipai, retai gali padidinti priepuolių dažnį ar paaštrinti jų sunkumą. Šis paradoksalus poveikis dažniausiai pasireiškė per pirmąjį mėnesį nuo levetiracetamo vartojimo pradžios ar po dozės padidinimo ir išnykdavo nutraukus vaisto vartojimą ar sumažinus dozę. Epilepsijai pasunkėjus pacientai turėtų nedelsdami kreiptis į gydytoją. Pavyzdžiui, buvo gauta pranešimų apie veiksmingumo stoką arba priepuolių pasunkėjimą pacientams, sergantiems epilepsija, susijusia su nuo potencialų skirtumo priklausomų natrio kanalų alfa 8 subvieneto (SCN8A) mutacijomis.

Elektrokardiogramos QT intervalo pailgėjimas
Reti EKG QT intervalo pailgėjimo atvejai buvo pastebėti stebėjimo po pateikimo rinkai metu. Levetiracetamą reikia skirti atsargiai pacientams su pailgėjusiu QTc intervalu, pacientams, tuo pačiu metu gydomiems vaistiniais preparatais, turinčiais įtakos QTc intervalui, arba pacientams, sergantiems atitinkamomis širdies ligomis ar su elektrolitų pusiausvyros sutrikimu.

Vaikų populiacija
Sukaupti duomenys nerodo, kad būtų įtakojamas vaikų augimas ir brendimas. Tačiau ilgalaikis poveikis vaikų mokymuisi, intelektui, augimui, endokrininės sistemos funkcijai, brendimui ir dauginimosi funkcijai lieka neaiškus.

Pagalbinės medžiagos:
Keppra 100 mg/ml geriamajame tirpale yra metilo parahidroksibenzoato (E218) ir propilo parahidroksibenzoato (E216), kurie gali sukelti alerginių reakcijų (galimai uždelstų).
Jo sudėtyje taip pat yra skystojo maltitolio; šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas - fruktozės netoleravimas.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Vaistiniai preparatai nuo epilepsijos
Iki patenkant preparatui į rinką, Keppra suaugusiųjų klinikiniais tyrimais nustatyta, kad levetiracetamas neturi įtakos esamų priešepilepsinių vaistinių preparatų (fenitoino, karbamazepino, valpro rūgšties, fenobarbitalio, lamotrigino, gabapentino ir primidono) koncentracijai kraujo serume ir šie minėti priešepilepsiniai vaistiniai preparatai neturi įtakos levetiracetamo farmakokinetikai.

Kaip ir suaugusiesiems, vaikams nėra kliniškai ryškių vaistinio preparato sąveikų, levetiracetamo gaunant 60 mg/kg per parą.
Retrospektyvus epilepsija sergančių vaikų ir paauglių (nuo 4 iki 17 metų) farmakokinetinės sąveikos vertinimas patvirtino, kad papildomas gydymas geriamuoju levetiracetamu kartu vartojamų karbamazepino ir valproato pusiausvyrinei koncentracijai kraujo serume įtakos neturėjo. Tačiau duomenys rodo, kad fermentus aktyvinantys priešepilepsiniai vaistiniai preparatai vaikams 20% padidina levetiracetamo klirensą. Dozės koreguoti nereikia.

Probenicidas
Nustatyta, kad inkstų kanalėlių sekreciją blokuojantis preparatas probenicidas, skiriamas po 500 mg 4 kartus per parą, slopina pirminio metabolito, bet ne levetiracetamo inkstų klirensą. Nežiūrint to, šio metabolito koncentracija kraujyje išlieka nedidelė.

Metotreksatas
Kartu vartojant levetiracetamo ir metotreksato buvo stebėtas sumažėjęs metotreksato klirensas, dėl ko padidėjo/pailgėjo metotreksato koncentracija kraujyje iki potencialiai pavojingo toksinio lygio. Pacientams, kartu vartojantiems šių abiejų vaistinių preparatų, reikia atidžiai stebėti metotreksato ir levetiracetamo kiekius kraujyje.

Geriamieji kontraceptikai ir kitos farmakokinetinės sąveikos
Kasdien vartojamas levetiracetamas (po 1 000 mg per parą) neturėjo įtakos geriamųjų kontraceptikų (etinilestradiolio ir levonorgestrelio) farmakokinetikai; hormonų (luteinizuojančio hormono ir progesterono) kiekis nepakito. Levetiracetamas (dozėmis iki 2 000 mg per parą) neturėjo įtakos digoksino ir varfarino farmakokinetikai; protrombino laikas nepakito. Digoksinas, geriamieji kontraceptikai ir varfarinas neveikė kartu vartojamo levetiracetamo farmakokinetikos.

Vidurius laisvinantys vaistiniai preparatai
Buvo pavienių pranešimų apie sumažėjusį levetiracetamo veiksmingumą, kai osmosinio poveikio vidurius laisvinatis makrogolis buvo vartojamas kartu su geriamuoju levetiracetamu. Todėl makrogolio negalima gerti vieną valandą prieš ir vieną valandą po levetiracetamo vartojimo.

Maistas ir alkoholis
Maisto vartojimas nekeitė levetiracetamo rezorbcijos dydžio, tačiau rezorbcijos greitis kiek sumažėjo. Duomenų apie levetiracetamo sąveiką su alkoholiu nėra.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingos moterys
Vaisingoms moterims turi būti suteikta specialisto konsultacija. Jeigu moteris planuoja pastoti, gydymą levetiracetamu būtina peržiūrėti. Kaip ir su visais priešepilepsiniais vaistiniais preparatais, reikia vengti nutraukti levetiracetamo vartojimą staiga, nes tai gali sukelti priepuolių proveržį, kurio pasekmės moteriai ir negimusiam vaikui gali būti pavojingos. Kai įmanoma, pirmenybę reikia teikti monoterapijai, nes gydymas keliais priešepilepsiniais vaistiniais preparatais gali būti susijęs su didesne įgimtų apsigimimų rizika negu monoterapija, priklausomai nuo to, kokie kiti priešepilepsiniai vaistiniai preparatai yra skiriami.

Nėštumas
Vaistiniam preparatui esant rinkoje gautas didelis kiekis duomenų apie nėščias moteris, kurios buvo gydomos levetiracetamo monoterapija (duomenys daugiau nei apie 1800 nėščių moterų, tarp kurių daugiau nei 1 500 ekspoziciją patyrė per pirmąjį trimestrą), nerodo didelių įgimtų apsigimimų rizikos padidėjimo. Yra tik nedidelis kiekis duomenų apie vaikų, kurie taikant monoterapiją patyrė Keppra ekspoziciją *in utero*, nervų sistemos vystymąsi. Tačiau esami epidemiologiniai tyrimai (su maždaug 100 vaikų) nerodo, kad nervų sistemos vystymosi sutrikimų arba vėlavimo rizika padidėtų.
Jei atlikus atidų įvertinimą manoma, kad kliniškai reikalinga, levetiracetamas gali būti vartojamas nėštumo metu. Tokiu atveju rekomenduojama vartoti mažiausią veiksmingą dozę.
Fiziologiniai pakitimai nėštumo metu gali paveikti levetiracetamo koncentraciją. Nėštumo metu levetiracetamo koncentracija plazmoje sumažėjo. Šis sumažėjimas yra labiau išreikštas trečiuoju nėštumo trimestru (iki 60 % nuo pradinės koncentracijos prieš nėštumą). Būtina užtikrinti tinkamą nėščių moterų, gydomų levetiracetamu, stebėjimą. Priešepilepsinio gydymo nutraukimas gali sukelti ligos paūmėjimą ir dėl to pakenkti motinai ir vaisiui.

Žindymas
Levetiracetamas išsiskiria į motinos pieną. Todėl kūdikio žindyti nerekomenduojama. Tačiau jei gydymas levetiracetamu žindymo metu yra reikalingas, gydymo nauda ir keliamas pavojus turi būti apsvarstyti, atsižvelgiant į žindymo svarbą.

Vaisingumas
Su gyvūnais atlikti tyrimai neparodė jokio poveikio vaisingumui (žr. 5.3 skyrių). Klinikinių duomenų nėra, galimas pavojus žmogui nežinomas.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Levetiracetamas gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai arba vidutiniškai. Kai kuriems pacientams dėl skirtingo atskirų individų jautrumo gali pasireikšti somnolencija ar kiti su centrine nervų sistema susiję simptomai, ypatingai gydymo pradžioje arba padidinus dozę. Todėl tokiems pacientams rekomenduojama būti atsargiems, kai jie atlieka įgūdžių reikalaujančias užduotis, pvz., vairuoja transporto priemones ar dirba su mechanizmais. Pacientams patariama nevairuoti transporto priemonių ir nedirbti su mechanizmais iki tol, kol nustatoma, kad vaisto vartojimas neveikia gebėjimo atlikti šiuos darbus.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Dažniausios praneštos nepageidaujamos reakcijos buvo nazofaringitas, somnolencija, galvos skausmas, nuovargis ir galvos svaigimas. Toliau pateikti nepageidaujamų reakcijų duomenys yra paremti apibendrinta placebo kontroliuojamų klinikinių tyrimų, kuriuose buvo tiriamos visos indikacijos ir dalyvavo 3 416 pacientų, gydytų levetiracetamu, analize. Šie duomenys papildyti gautaisiais vartojus levetiracetamą atitinkamų atvirų pratęsimo tyrimų metu, taip pat ir vaistiniui preparatui patekus į rinką. Levetiracetamo saugumo duomenys paprastai yra panašūs visose amžiaus grupėse (suaugusiesiems ir vaikams) ir visose patvirtintose epilepsijos indikacijose.

Nepageidaujamų reakcijų išvardinimas

Nepageidaujamos reakcijos, kurios buvo nustatytos klinikinių tyrimų (suaugusiųjų, paauglių, vaikų ir kūdikių >1 mėn.) metu ir po vaisto patekimo į rinką, yra išvardytos žemiau pateikiamoje lentelėje pagal organų sistemų klases bei pagal dažnį. Nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka ir jų dažnis apibūdinamas taip: labai dažni (≥1/10), dažni (nuo ≥1/100 iki <1/10); nedažni (nuo ≥1/1 000 iki <1/100); reti (nuo ≥1/10 000 iki <1/1 000) ir labai reti (<1/10 000).

Organų sistemų klasės pagal MedDRA	Dažnumo kategorija				
	Labai dažni	Dažni	Nedažni	Reti	Labai reti
Infekcijos ir infestacijos	Nazofaringitas			Infekcija	
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai			Thrombocitopenija, leukopenija	Pancitopenija, neutropenija, agranulocitozė	
Imuninės sistemos sutrikimai				Reakcija į vaistą, pasireiškianti eozinofilija ir sisteminiais simptomais (angl., *Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms* – DRESS)[(1)], padidėjęs jautrumas (įskaitant angioneurozinę edemą ir anafilaksiją)	
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai		Anoreksija	Kūno svorio sumažėjimas, kūno svorio padidėjimas	Hiponatremija	
Psichikos sutrikimai		Depresija, priešiškumas/agresija, nerimas, nemiga, nervingumas/irzlumas	Bandymas žudytis, suicidinės mintys, psichoziniai sutrikimai, nenormalus elgesys, haliucinacijos, pyktis, sumišimo būsena, panikos priepuolis, emocinis nepastovumas/nuotaikos svyravimai, susijaudinimas	Įvykdyta savižudybė, asmenybės sutrikimas, pakitęs mąstymas, delyras	Obsesinis kompulsinis sutrikimas[(2)]

Organų sistemų klasės pagal MedDRA	Dažnumo kategorija				
	Labai dažni	Dažni	Nedažni	Reti	Labai reti
Nervų sistemos sutrikimai	Somnolencija, galvos skausmas	Traukuliai, pusiausvyros sutrikimai, galvos svaigimas, letargija, drebulys	Amnezija, atminties pablogėjimas, sutrikusi koordinacija/ataksija, parestezija, dėmesio sutrikimai	Choreoatetozė, diskinezija, hiperkinezija, eisenos sutrikimas, encefalopatija, priepuolių pasunkėjimas, piktybinis neurolepsinis sindromas(3)	
Akių sutrikimai			Diplopija, sutrikęs regėjimas		
Ausų ir labirintų sutrikimai		Galvos svaigimas (vertigo)			
Širdies sutrikimai				QT intervalo elektrokardiogramoje pailgėjimas	
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai		Kosulys			
Virškinimo trakto sutrikimai		Pilvo skausmas, viduriavimas, dispepsija, vėmimas, pykinimas		Pankreatitas	
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai			Pakitę kepenų funkcijos tyrimo rezultatai	Kepenų nepakankamumas, hepatitas	
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai				Ūminis inkstų pažeidimas	
Odos ir poodinio audinio sutrikimai		Bėrimas	Alopecija, egzema, niežulys	Toksinė epidermio nekrolizė, Stivenso-Džonsono sindromas, daugiaformė eritema	

Organų sistemų klasės pagal MedDRA	Dažnumo kategorija				
	Labai dažni	Dažni	Nedažni	Reti	Labai reti
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai			Raumenų silpnumas, mialgija	Rabdomiolizė ir kreatinfosfokinazės aktyvumo padidėjimas kraujyje[3]	
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai		Astenija / nuovargis			
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos			Susižalojimas		

[1] Žr. „Atrinktų nepageidaujamų reakcijų aprašymas“.
[2] Vykdant stebėjimą po pateikimo rinkai buvo užfiksuoti labai reti obsesinių kompulsinių sutrikimų (OKS) atsiradimo atvejai pacientams, kurie anksčiau yra turėję OKS arba psichikos sutrikimų.
[3] Paplitimas reikšmingai didesnis japonams pacientams, lyginant su ne japonais pacientais.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų aprašymas

Kelių organų padidėjusio jautrumo reakcijos
Levetiracetamu gydytiems pacientams retai fiksuotos kelių organų padidėjusio jautrumo reakcijos (tai dar vadinama reakcija į vaistinį preparatą patiriant eozinofiliją ir sisteminius simptomus, DRESS). Klinikiniai pasireiškimai gali atsirasti praėjus 2–8 savaitėms po gydymo pradžios. Šių reakcijų išraiška būna įvairi, tačiau paprastai jos pasireiškia karščiavimu, išbėrimu, veido edema, limfadenopatijomis, hematologinių rodmenų pokyčiais ir gali būti susijusios su įvairių organų sistemų, daugiausia kepenų, pažaidomis. Jeigu įtariama kelių organų padidėjusio jautrumo reakcija, levetiracetamo vartojimą reikia nutraukti.

Anoreksijos išsivystymo rizika yra didesnė, jei levetiracetamas skiriamas kartu su topiramatu.
Nustatyti keletas alopecijos atvejų, kai nutraukus gydymą Keppra, plaukai ataugo.
Kai kuriais pancitopenijos atvejais buvo nustatytas kaulų čiulpų slopinimas.

Encefalopatijos atvejai paprastai pasireiškė gydymo pradžioje (praėjus nuo kelių dienų iki kelių mėnesių) ir išnyko nutraukus gydymą.

Vaikų populiacija

Placebo kontroliuojamų ir atvirų pratęsimo tyrimų metu 190 pacientų nuo 1 mėn. iki mažiau kaip 4 metų amžiaus buvo gydomi levetiracetamu. Šešiasdešimt iš šių pacientų buvo gydomi levetiracetamu placebo kontroliuojamuose tyrimuose. Placebo kontroliuojamų ir atvirų pratęsimo tyrimų metu 645 pacientai nuo 4 iki16 metų amžiaus buvo gydomi levetiracetamu. 233 iš šių pacientų buvo gydomi levetiracetamu placebo kontroliuojamuose tyrimuose. Abiejose šiose vaikų amžiaus grupėse šie duomenys yra papildyti vartojant levetiracetamą, jam patekus į rinką.

Be to, 101 jaunesnis kaip 12 mėnesių kūdikis dalyvavo poregistraciniame saugumo tyrime. Jaunesniems kaip 12 mėnesių kūdikiams, sergantiems epilepsija, jokių naujų levetiracetamo vartojimo saugumo problemų nenustatyta.

Levetiracetamo nepageidaujamų reakcijų duomenys paprastai yra panašūs visose amžiaus grupėse ir visose patvirtintose epilepsijos indikacijose. Placebo kontroliuojamų tyrimų vaisto saugumo analizė vaikams atitiko suaugusiųjų, gydytų levetiracetamu, saugumo duomenis, išskyrus elgesio ir psichikos nepageidaujamas reakcijas, kurios vaikams pasireiškė dažniau negu suaugusiesiems. Vėmimas (labai dažnai 11,2%), susijaudinimas (dažnai 3,4%), nuotaikos svyravimai (dažnai 2,1%), emocinis nepastovumas (dažnai 1,7%), agresija (dažnai 8,2%), nenormalus elgesys (dažnai 5,6%) ir letargija (dažnai 3,9%) 4-16 metų amžiaus vaikams ir paaugliams pasireiškė dažniau negu kitose amžiaus grupėse ar bendruose saugumo duomenyse. Irzlumas (labai dažnai 11,7%) ir sutrikusi koordinacija (dažnai 3,3%) kūdikiams ir vaikams nuo 1 mėn. iki mažiau kaip 4 metų amžiaus pasireiškė dažniau negu kitose amžiaus grupėse ar bendruose saugumo duomenyse.

Dvigubai aklame, placebu kontroliuojamame saugumo tyrime vaikams, naudojant ne mažesnio saugumo modelį, buvo vertintas kognityvinis ir neuropsichologinis levetiracetamo poveikis 4-16 metų vaikams, sergantiems židinine epilepsija. Nustatyta, kad Keppra nesiskyrė nuo placebo (nebuvo mažiau saugus) lyginant pokyčius nuo pradžių grupėje iki protokolo pagal Leiter-R dėmesio ir atminties indeksą, atminties atrankos sudėtinį indeksą. Rezultatai, susiję su elgsenos ir emocinės būklės tyrimais parodė pablogėjimą levetiracetamu gydytiems pacientams pagal agresyvų elgesį, kuris buvo įvertintas standartizuotu sisteminiu būdu, naudojant patvirtintą klausimyną (Achenbach vaikų elgsenos skalę). Tačiau pacientų, vartojusių levetiracetamo ilgalaikiame atvirame stebėjimo tyrime, elgsenos ir emocinio funkcionavimo blogėjimo nestebėta, o konkrečiai agresyvumo rodikliai nebuvo blogesni nei pradžioje.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas
Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Simptomai
Perdozavusį Keppra pacientą gali apimti somnolencija, ažitacija, pasireikšti agresyvumas, sutrikti sąmonė, vystytis kvėpavimo slopinimas ir koma.

Pagalba perdozavimo atveju
Ūminio perdozavimo atveju patartina plauti skrandį arba sukelti vėmimą.
Specifinio levetiracetamo priešnuodžio nėra. Perdozavimo gydymas yra simptominis, galima atlikti hemodializę. Hemodializės metu pašalinama apie 60% levetiracetamo ir 74% pirminio metabolito.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – priešepilepsiniai vaistiniai preparatai, kiti priešepilepsiniai vaistiniai preparatai, ATC kodas – N03AX14.

Veiklioji medžiaga – levetiracetamas yra pirolidono darinys (α-etil-2-okso-1-pirolidino acetamido S-enantiomeras), kurio cheminė struktūra yra kitokia negu kitų priešepilepsinių vaistinių preparatų veikliųjų medžiagų.

Veikimo mechanizmas

Levetiracetamo veikimo mechanizmas dar nėra pilnai ištirtas. *In vitro* ir *in vivo* atlikti tyrimai leidžia daryti prielaidą, kad levetiracetamas nesutrikdo pagrindinių ląstelės charakteristikų ir normalios neurotransmisijos.
In vitro atlikti tyrimai rodo, kad levetiracetamas veikia Ca^{2+} koncentraciją neurone, dalinai slopindamas N-tipo Ca^{2+} sroves ir sumažindamas Ca^{2+} atsipalaidimą iš jo atsargų neurone. Be to, jis dalinai slopina cinko ir β-karbolinų indukuotas GASR ir glicino valdomas sroves. Dar daugiau, *in vitro* tyrimais nustatyta, kad levetiracetamas jungiasi su specifinėmis graužikų smegenų audinio vietomis. Ši jungimosi vieta yra sinapsinės pūslelės baltymas 2A, kuris, kaip manoma, dalyvauja pūslelės sintezėje ir neurotransmiterių egzocitozėje. Levetiracetamas ir jam struktūriškai gimininingi analogai išsidėsto tam tikra eile pagal jų afinitetą jungčiai su sinapsinės pūslelės baltymu 2A. Šio afiniteto laipsnis koreliuoja su junginių prieštraukuliniu apsauginiu aktyvumu naudojant audiogeninį epilepsijos modelį su pelėmis. Šie tyrimai leidžia manyti, kad sąveika tarp levetiracetamo ir sinapsinės pūslelės baltymo 2A gali sąlygoti vaistinio preparato priešepilepsinio veikimo mechanizmą.

Farmakodinaminis poveikis

Levetiracetamo priešepilepsinio poveikio spektras yra platus. Nustatyta, kad, naudojant gyvūnų židininių ir pirminių generalizuotų epilepsijos priepuolių modelius, jis apsaugo nuo priepuolių, neturi prokonvulsinio poveikio. Pirminis metabolitas yra neveiksmingas. Vaisto veiksmingumas žmonėms tiek židininės, tiek ir generalizuotos epilepsijos sąlygomis (epilepsiforminė iškrova/fotoparoksizminis atsakas) patvirtino platų levetiracetamo farmakologinio poveikio spektrą.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Papildomas suaugusiųjų, paauglių, vaikų ir kūdikių nuo 1 mėn. amžiaus, sergančių epilepsija, židininių traukulių priepuolių su ar be antrinės generalizacijos gydymas.

Suaugusiesiems levetiracetamo veiksmingumas buvo įrodytas 3 dvigubai koduotuose, placebu kontroliuojamuose tyrimuose su 1 000 mg, 2 000 mg, 3 000 mg per parą, skiriant 2 padalintomis dozėmis, kai gydymo trukmė buvo iki 18 savaičių. Apibendrinta analizė parodė, kad pacientų, kuriems 50% ir daugiau nuo pradinio lygio sumažėjo dalinių traukulių priepuolių dažnis per savaitę, esant nuolatinėms dozėms (12/14 savaičių), dalis buvo 27,7%, 31,6% ir 41,3%, naudojusių 1 000, 2 000 ir 3 000 mg levetiracetamo atitinkamai ir 12,6% pacientų su placebo.

Vaikų populiacija

Vaikams (nuo 4 iki 16 m.) levetiracetamo veiksmingumas buvo įrodytas dvigubai koduotame, placebu kontroliuojamame tyrime, kuriame dalyvavo 198 pacientai ir gydymas truko 14 savaičių. Šiame tyrime pacientams levetiracetamas buvo skiriamas fiksuota 60 mg/kg/parą (du kartus per parą) doze. 44,6% levetiracetamu gydytų pacientų ir 19,6% placebo pacientų židininių traukulių priepuolių dažnis per savaitę sumažėjo 50% ar daugiau, palyginti su pradiniu lygiu. 11,4% stabiliai gydytų pacientų neturėjo traukulių per paskutinius 6 mėnesius ir 7,2% nebuvo traukulių bent 1 metus.

Vaikams (nuo 1 mėn. ir jaunesnių kaip 4 metų) levetiracetamo veiksmingumas buvo įrodytas dvigubai koduotame, placebu kontroliuojamame tyrime, kuriame dalyvavo 116 pacientų ir gydymas truko 5 dienas. Šiame tyrime geriamojo tirpalo paros dozė pacientams buvo 20 mg/kg, 25 mg/kg, 40 mg/kg ar 50 mg/kg, remiantis jų dozės priderinimo pagal amžių schema. Šiame tyrime kūdikiams nuo 1 mėn iki <6 mėn 20 mg/kg/per parą dozė buvo palaipsniui didinama iki 40 mg/kg/per parą; kūdikiams ir vaikams nuo 6 mėn. iki <4 metų 25 mg/kg/per parą dozė buvo palaipsniui didinama iki 50 mg/kg/per parą. Bendra paros dozė buvo vartojama 2 kartus per parą.
Pirminis veiksmingumo matas buvo atsako dažnis (pacientų, kuriems 50 ir daugiau procentų sumažėjo dalinių priepuolių skaičius per parą), nustatytas centre dirbančio vertintojo, aklu metodu analizuojant 48 valandų video elektroencefalogramą (EEG). Veiksmingumo analizė atlikta 109 pacientams, kuriems atlikta bent 24 valandų trukmės video EEG pradinio ir vertinimo periodo metu. 43,6% levetiracetamu gydytų pacientų ir 19,6% placebo gavusių pacientų priskirti efektyvaus atsako grupei.

Rezultatai skirtingo amžiaus grupėse nesiskyrė. Esant pastoviam nuolatiniam gydymui, 8,6% pacientų neturėjo traukulių per paskutinius 6 mėnesius ir 7,8% nebuvo traukulių bent 1 metus.
35 jaunesni kaip 1 metų kūdikiai su židininiais (daliniais) epilepsijos priepuoliais, iš kurių 13 buvo jaunesni kaip 6 mėn., dalyvavo klinikiniuose tyrimuose.

Monoterapija, gydant židininių traukulių priepuolius su ar be antrinės generalizacijos pacientams nuo 16 metų amžiaus, kuriems naujai diagnozuota epilepsija.

Levetiracetamo veiksmingumas monoterapijoje buvo įrodytas dvigubai koduotame, lygiagrečių grupių, palyginamojoje su kontroliuojamo atsipalaidavimo (CR) karbamazepinu tyrime su 576 pacientais (16 metų ir vyresniais), kuriems naujai arba neseniai diagnozuota epilepsija.
Pacientai turi turėti nesukeltus židininius traukulius arba tik su generalizuotais toniniais-kloniniais traukuliais. Pacientai buvo randomizuoti į karbamazepino CR 400–1200 mg/parą arba levetiracetamo 1 000–3 000 mg/per parą grupes, gydymo trukmė – iki 121 savaitės priklausomai nuo atsako.
Šeši mėnesiai be traukulių buvo pasiekta 73,0% levetiracetamu gydytų pacientų ir 72,8% karbamazepinu CR gydytų pacientų, koreguotas absoliutus skirtumas tarp gydymų yra 0,2% (95% PI: -7,8 8,2). Daugiau nei pusei tiriamųjų nebuvo traukulių 12 mėnesių (56,6% ir 58,5% tiriamųjų atitinkamai su levetiracetamu ir karbamazepinu CR).

Tyrime, atspindinčioje klinikinę patirtį, kartu skiriamų priešepilepsinių vaistinių preparatų vartojimą galima nutraukti ribotam skaičiui pacientų, kurie buvo papildomai gydyti levetiracetamu (36 suaugusieji pacientai iš 69).

Papildomas suaugusiųjų ir paauglių nuo 12 metų amžiaus, sergančių jaunatvine mioklonine epilepsija, miokloninių traukulių gydymas.

Levetiracetamo veiksmingumas buvo įrodytas dvigubai koduotame, placebu kontroliuojamoje 16 savaičių trukmės tyrime su 12 metų amžiaus ir vyresniais pacientais, kenčiančiais nuo idiopatinės generalizuotos epilepsijos su miokloniniais traukuliais, esant įvairiems sindromams. Dauguma pacientų sirgo jaunatvine mioklonine epilepsija.
Šiame tyrime levetircetamo dozė buvo 3 000 mg/per parą, skiriama per 2 kartus.
58,3% levetiracetamu gydytų pacientų ir 23,3% placebo pacientų mažiausiai 50% sumažėjo dienų, kai įvyksta miokloniniai traukuliai. Esant nepertraukiamam, ilgalaikiam gydymui, 28,6% pacientų neturėjo miokloninių traukulių bent 6 mėnesius, o 21,0% pacientų neturėjo traukulių bent 1 metus.

Papildoma terapija, gydant suaugusiųjų ir paauglių nuo 12 metų amžiaus su idiopatine generalizuota epilepsija, pirminius generalizuotus toninius-kloninius traukulius.

Levetiracetamo veiksmingumas buvo įrodytas 24 savaičių trukmės dvigubai koduotame, placebu kontroliuojamame tyrime, kuri apima suaugusiuosius, paauglius ir ribotą skaičių vaikų, sergančių idiopatine generalizuota epilepsija su pirminiais generalizuotais toniniais-kloniniais (PGTK) traukuliais, esant įvairiems sindromams (jaunatvinei miokloninei epilepsijai, jaunatvinei ir vaikų epilepsinei absencijai arba epilepsijai su „Grand Mal“ traukuliais pabundant).
Šiame tyrime levetiracetamo dozė buvo 3 000 mg/per parą suaugusiesiems arba 60 mg/kg/per parą vaikams, dozė buvo dalijama į 2 dalis.
72,2% levetiracetamu gydytų pacientų ir 45,2% placebo pacientų 50% ar daugiau sumažėjo PGTK traukulių dažnis per savaitę. Esant nepertraukiamam ilgalaikiam gydymui, 47,4% pacientų neturėjo toninių-kloninių traukulių bent 6 mėnesius, o 31,5% neturėjo toninių-kloninių traukulių bent 1 metus.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Levetiracetamas yra gerai tirpus ir skvarbus junginys. Jo farmakokinetinis profilis yra tiesinis; svyravimai (tiek imant atskirą individą, tiek ir jų grupes) yra nedideli. Vartojant vaistą kartotinai, jo klirensas nesikeičia. Duomenų apie kokį nors lyties, rasės ar paros laiko poveikį vaisto farmakokinetikai nėra. Sveikų savanorių ir epilepsija sergančių pacientų organizme vaisto farmakokinetika yra panaši.

Dėl visiškos ir tiesinės rezorbcijos vaisto koncentraciją plazmoje galima prognozuoti pagal geriamąją levetiracetamo dozę, išreikštą mg/kg kūno svorio. Todėl levetiracetamo koncentracijos kraujo plazmoje stebėti nereikia.

Suaugusiesiems ir vaikams nustatyta reikšminga koreliacija tarp vaisto koncentracijos seilėse ir kraujo plazmoje (koncentracijos seilėse ir kraujo plazmoje santykis svyravo nuo 1 iki 1,7, kai buvo vartojamos geriamosios tabletės bei praėjus 4 valandoms po geriamojo tirpalo vartojimo).

Suaugusieji ir paaugliai

Absorbcija

Išgertas levetiracetamas greitai rezorbuojasi. Išgerto vaisto biologinis prieinamumas yra beveik 100%. Išgerto vaisto didžiausia koncentracija plazmoje (C_{max}) susidaro po 1,3 val. Kai vaisto geriama 2 kartus per parą, jo pastovioji koncentracija kraujo plazmoje nusistovi po 2 dienų.
Išgėrus vienkartinę 1 000 mg dozę arba vartojant po 1 000 mg 2 kartus per parą kartotinai, didžiausia koncentracija (C_{max}) paprastai būna atitinkamai 31 ir 43 µg/ml.
Rezorbcijos apimtis nuo dozės ir nuo maisto nepriklauso.

Pasiskirstymas

Duomenų apie pasiskirstymą žmogaus organizmo audiniuose nėra.
Nei levetiracetamas, nei jo pirminis metabolitas reikšmingai nesijungia su plazmos baltymais (<10%). Levetiracetamo pasiskirstymo tūris yra apie 0,5-0,7 l/kg – vertė, artima bendram organizmo vandens tūriui.

Biotransformacija

Žmogaus organizme levetiracetamas metabolizuojamas nedaug. Pagrindinis metabolizmo kelias (24% dozės) yra acetamido grupės fermentinė hidrolizė. Pirminio metabolito (ucb L057) susidaryme kepenų citochromo P_{450} izoformos nedalyvauja. Levetiracetamo acetamido grupės hidrolizė nustatoma daugelyje audinių, įskaitant ir kraujo kūnelius. Metabolitas ucb L057 yra farmakologiškai neaktyvus.

Taip pat buvo identifikuoti du kiti metabolitai (nedideli kiekiai). Pirmasis iš jų susidaro hidroksilinant pirolidono žiedą (1,6% dozės), antrasis – atveriant pirolidono žiedą (0,9% dozės). Kiti neidentifikuoti komponentai sudarė tik 0,6% nuo suvartotos dozės.

Nei levetiracetamo, nei jo pirminio metabolito enantiomerinė interkoversija (t.y. vieno enantiomero virtimas kitu) *in vivo* sąlygomis neaptikta.

Tyrimais *in vitro* nustatyta, kad levetiracetamas ir jo pirminis metabolitas neslopina pagrindinių žmogaus kepenų citochromo P_{450} izoformų (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ir 1A2), gliukuronilo transferazės (UGT1A1 ir UGT1A6) ir epoksido hidroksilazės veiklos. Be to, *in vitro* levetiracetamas neveikia valpro rūgšties gliukuronizacijos.
Žmonių hepatocitų kultūroje levetiracetamas turėjo mažą arba neturėjo jokio poveikio CYP1A2, SULT1E1 ar UGT1A1. Levetiracetamas silpnai sužadina CYP2B6 ir CYP3A4. Tarpusavio sąveikos tyrimų *in vitro* ir *in vivo* su geriamaisiais kontraceptikais, digoksinu ir varfarinu duomenys rodo, kad reikšmingas fermentų sužadinimas *in vivo* yra mažai tikėtinas. Todėl Keppra sąveika su kitomis medžiagomis arba atvirkščiai yra mažai tikėtina.

Eliminacija

Levetiracetamo pusinės eliminacijos laikas suaugusiesiems buvo 7±1 val. ir nekito keičiant dozę, vartojimo būdą ar vartojant vaistą kartotinai. Vidutinis suminis kūno klirensas buvo 0,96 ml/min./kg.

Pagrindinis vaisto išskyrimo kelias – su šlapimu (vidutiniškai 95% nuo išgertos dozės; per 48 valandas išsiskyrė apie 93% vaisto dozės). Tik 0,3% vaisto dozės išsiskiria su išmatomis.

Kumuliacinė levetiracetamo ir jo pirminio metabolito eliminacija su šlapimu per pirmąsias 48 valandas sudarė atitinkamai 66% ir 24% dozės.
Levetiracetamo ir ucb L057 inkstų klirensas buvo atitinkamai 0,6 ir 4,2 ml/min./kg, o tai rodo, kad levetiracetamas išskiriamas glomerulų filtracijos būdu su vėlesne kanalėlių reabsorbcija. Be to, tai rodo, kad pirminis metabolitas be glomerulų filtracijos taip pat išskiriamas ir aktyvia sekrecija per inkstų kanalėlius. Levetiracetamo eliminacija koreliuoja su kreatinino klirensu.

Senyvi žmonės

Senyviems žmonėms pusinės eliminacijos laikas pailgėja apie 40% (nuo 10 iki 11 valandų). Tai priklauso nuo šiai populiacijai būdingo inkstų funkcijos susilpnėjimo (žr. 4.2 skyrių).

Inkstų funkcijos sutrikimas

Ir levetiracetamo, ir jo pirminio metabolito menamas organizmo klirensas koreliuoja su kreatinino klirensu. Todėl pacientams, kuriems yra vidutinio ar sunkaus laipsnio inkstų nepakankamumas, Keppra dozes rekomenduojama koreguoti pagal kreatinino klirensą (žr. 4.2 skyrių).

Suaugusiems tiriamiesiems, sergantiems galutine (anurine) inkstų ligos stadija, pusinės eliminacijos laikas tarp dializių ir dializės metu buvo atitinkamai apytiksliai 25 ir 3,1 val.
Frakcinis levetiracetamo pašalinimas per standartinę 4 valandų hemodializės procedūrą buvo 51%.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Tiriamiesiems, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, reikšmingų levetiracetamo klirenso pokyčių nenustatyta. Daugumai tiriamųjų, sergančių sunkiui kepenų funkcijos sutrikimu, levetiracetamo klirensas dėl kartu esančio inkstų nepakankamumo sumažėjo daugiau nei 50% (žr. 4.2 skyrių).

Vaikų populiacija

Vaikai (nuo 4 iki 12 metų)

Epilepsija sergantiems vaikams (6-12 metų) išgėrus vienkartinę dozę (20 mg/kg kūno svorio), levetiracetamo pusinės eliminacijos laikas - 6 val. Perskaičiavus klirensą pagal kūno svorį, vaikų jis yra apie 30% didesnis nei epilepsija sergančių suaugusiųjų.

Duodant epilepsija sergantiems vaikams (4-12 metų) gerti vaisto (20-60 mg/kg kūno svorio per parą) kartotinai, levetiracetamas absorbavosi greitai. Didžiausia koncentracija kraujo plazmoje išgėrus vaisto buvo po 0,5-1 valandos. Buvo nustatyta, jog didžiausios koncentracijos kraujo plazmoje bei ploto po kreive (AUC) didėjimas buvo linijinis ir nuo dozės priklausomas. Pusinės eliminacijos laikas buvo apie 5 val. Menamas organizmo klirensas buvo 1,1 ml/min./kg kūno svorio.

Kūdikiai ir vaikai (nuo 1 mėn. iki 4 metų)

Išgėrus epilepsija sergantiems vaikams (nuo 1 mėn. iki 4 metų) vienkartinę 100 mg/ml geriamojo tirpalo dozę (20 mg/kg kūno svorio), levetiracetamas greitai absorbavosi ir didžiausia koncentracija kraujo plazmoje susidarė apytikriai po 1 val. Farmakokinetikos duomenys rodo, kad pusinės eliminacijos laikas buvo trumpesnis (5,3 val.) negu suaugusiųjų (7,2 val.) ir menamas organizmo klirensas buvo greitesnis (1,5 ml/min./kg kūno svorio) negu suaugusiųjų (0,96 ml/min./kg kūno svorio).

Populiacijos farmakokinetinėje analizėje, atliktoje pacientams nuo 1 mėn. iki 16 metų, kūno masė reikšmingai koreliavo su tariamuoju klirensu (klirensas didėjo, didėjant kūno masei) ir tariamuoju pasiskirstymo tūriu. Amžius įtakojo abu parametrus. Šis poveikis buvo labiau išreikštas jaunesniems kūdikiams ir mažėjo su amžiumi, o ketverių metų amžiuje tapo nereikšmingu.

Abiejose populiacijos farmakokinetinėse analizėse tikrasis levetiracetamo klirensas padidėjo apie 20%, skiriant jį su kepenų fermentus indukuojančiais priešepilepsiniais vaistiniais preparatais.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Įprastų farmakologinio saugumo, genotoksiškumo, galimo kancerogeniškumo duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.
Nepageidaujamos reakcijos, kurios nepastebėtos klinikinių tyrimų su žmonėmis metu, tačiau aptiktos žiurkėms ir mažesniu laipsniu pelėms esant ekspozicijos lygiui panašiam kaip ir žmogaus organizme ir kurios gali turėti reikšmės klinikinėjė praktikoje, buvo kepenų (matomai adaptaciniai) pokyčiai: padidėjęs kepenų svoris, centrinių skilčių hipertrofija, riebalinė infiltracija ir kepenų fermentų suaktyvėjimas kraujo plazmoje.

Nepageidaujamų reakcijų žiurkių patinų ar patelių vaisingumui ar dauginimosi funkcijai nebuvo stebima, kai tėvams ir F1 kartai buvo duodama iki 1800 mg/kg kūno svorio per parą (6 kartus didesnė už didžiausią rekomenduojamą žmogui paros dozę pagal mg/m^2).

Žiurkėms buvo atlikti du embiono-vaisiaus vystymosi tyrimai, skiriant 400 mg/kg, 1200 mg/kg ir 3600 mg/kg per parą. Skiriant 3600 mg/kg/per parą tik viename iš dviejų embiono-vaisiaus vystymosi tyrimų kiek sumažėjo vaisiaus svoris, tai buvo susiję su nežymiais skeleto formavimosi nukrypimais/nedidelėmis anomalijomis. Didesnio embrionų mirtingumo ar apsigimimų dažnio nenustatyta. Dozė, nesukelianti pašalinių reiškinių (NOAEL – *no observed adverse effect level*), buvo 3600 mg/kg/per parą palikuonių besilaukiančioms (12 kartų didesnės už didžiausią rekomenduojamą žmogui paros dozę pagal mg/m^2) ir 1200 mg/kg/per parą vaisiui.

Atlikti keturi embriono-vaisiaus vystymosi tyrimai su triušiais, tiriant 200 mg/kg, 600 mg/kg, 800 mg/kg, 1200 mg/kg ir 1800 mg/kg per parą dozes. 1800 mg/kg/per parą dozė pasižymėjo išreikštu toksiniu poveikiu patelėms ir vaisiaus masės sumažėjimu bei dažnesnėmis kardiovaskulinėmis ir skeleto anomalijomis. Dozė, nesukelianti pašalinių reiškinių (NOAEL) patelėms buvo <200 mg/kg/per parą, o vaisiui 200 mg/kg/per parą (tai atitinka maksimalią rekomenduojamą žmogui paros dozę pagal mg/m^2).

Perinatalinio ir postnatalinio vystymosi tyrimas buvo atliktas žiurkėms, skiriant 70 mg/kg, 350 mg/kg ir 1800 mg/kg per parą levetiracetamo dozes. NOAEL buvo ≥1800 mg/kg/per parą F0 patelėms ir F1 jauniklių išgyvenamumui, augimui ir vystymuisi iki nujunkymo (6 kartus didesnė už didžiausią rekomenduojamą žmogui paros dozę pagal mg/m^2).

Žiurkių ir šunų ką tik atvestų palikuonių ir jauniklių tyrimais nustatyta, kad nepageidaujamo poveikio įprastiniam vystymuisi ar brendimui nebuvo, kai gyvūnams buvo duodama iki 1800 mg/kg kūno svorio per parą (6 – 17 kartų didesnė už didžiausią rekomenduojamą žmogui paros dozę pagal mg/m^2).

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Natrio citratas
Citrinų rūgštis monohidratas
Metilo parahidroksibenzoatas (E218)
Propilo parahidroksibenzoatas (E216)
Amonio glicirizatas
Glicerolis (E422)
Skystasis maltitolis (E965)
Acesulfamo kalio druska (E950)
Vynuogių skonio medžiaga
Išgrynintas vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai.
Po pirmojo atidarymo: 7 mėnesiai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti gamintojo buteliuke, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

300 ml talpos gintaro spalvos stiklo buteliukas (III tipo) su baltu vaikų sunkiai atidaromu (polipropileno) uždoriu kartono dėžutėje. Dėžutėje taip pat yra 10 ml graduotas geriamasis švirkštas (polipropileno, polietileno) ir švirkšto adapteris (polietileno).

150 ml talpos gintaro spalvos stiklo buteliukas (III tipo) su baltu vaikų sunkiai atidaromu (polipropileno) uždoriu kartono dėžutėje. Dėžutėje taip pat yra 5 ml graduotas geriamasis švirkštas (polipropileno, polietileno) ir švirkšto adapteris (polietileno).

150 ml talpos gintaro spalvos stiklo buteliukas (III tipo) su baltu vaikų sunkiai atidaromu (polipropileno) uždoriu kartono dėžutėje. Dėžutėje taip pat yra 1 ml graduotas geriamasis švirkštas (polipropileno, polietileno) ir švirkšto adapteris (polietileno).

6.6 Specialūs reikalavimai likučiams atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

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

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2000 m. rugsėjo 29 d.
Paskutinio perregistravimo data 2015 m. rugpjūčio 20 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje https://www.ema.europa.eu.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Keppra 100 mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename mililitre tirpalo yra 100 mg levetiracetamo.
Kiekviename 5 ml flakone yra 500 mg levetiracetamo.

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas:
Kiekviename flakone yra 19 mg natrio.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Koncentratas infuziniam tirpalui (sterilus koncentratas).

Skaidrus, bespalvis skystis.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Keppra skiriama monoterapijai gydyti suaugusiesiems ir paaugliams, vyresniems nei 16 metų ligoniams, kuriems naujai diagnozuota epilepsija ir yra židininių (dalinių) epilepsijos priepuolių su antrine generalizacija ar be jos.

Keppra skiriama kaip papildoma priemonė:
- gydyti epilepsija sergantiems suaugusiesiems, paugliams ir vyresniems nei 4 metų vaikams, kuriems yra židininių (dalinių) epilepsijos priepuolių, lydimų antrinės generalizacijos ar be jos.
- gydant miokloninius traukulius suaugusiesiems ir paaugliams nuo 12 metų amžiaus su juveniline mioklonine epilepsija.
- gydyti suaugusiųjų ir vaikų nuo 12 metų amžiaus, sergančių idiopatine generalizuota epilepsija, pirminius generalizuotus toninius-kloninius traukulius.

Keppra koncentratas yra alternatyvi vaisto forma pacientams, kai jie laikinai negali vaisto gerti.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Gydymą Keppra galima pradėti vaistinio preparato leidžiant į veną arba skiriant gerti.
Pereiti nuo vaistinio preparato vartojimo geriant prie leidimo į veną galima iš karto, be titravimo.
Reikia laikytis nustatytos paros dozės ir vartojimo dažnumo.

Židininiai (daliniai) epilepsijos priepuoliai
Rekomenduojama monoterapijos dozė (16 metų ir vyresniems asmenims) ir papildomo gydymo dozė yra tokia pati, kaip aprašyta toliau.

Visos indikacijos

Suaugusiesiems (≥18 metų) ir paaugliams (nuo 12 iki 17 metų), kurių kūno svoris 50 kg ir didesnis

Pradinė terapinė dozė yra po 500 mg 2 kartus per parą. Tokią dozę galima pradėti vartoti jau nuo pirmosios gydymo dienos. Tačiau mažesnė pradinė po 250 mg 2 kartus per parą dozė gali būti skirta, remiantis gydytojo traukulių sumažėjimo poreikio įvertinimu, lyginant su galimu šalutiniu poveikiu. Po dviejų savaičių ji gali būti padidinta iki po 500 mg 2 kartus per parą.
Priklausomai nuo klinikinio atsako ir tolerancijos, paros dozę galima padidinti iki po 1 500 mg 2 kartus per parą. Dozę didinti ar mažinti galima po 250 mg ar 500 mg 2 kartus per parą kas 2-4 savaites.

Paaugliams (nuo 12 iki 17 metų), kurių kūno svoris mažesnis nei 50 kg, ir vaikams nuo 4 metų amžiaus

Gydytojas, įvertinęs kūno svorį, amžių ir dozę, turi paskirti tinkamiausią farmacinę formą, pavidalą ir stiprumą. Kaip koreguoti dozę atsižvelgiant į svorį, žr. skyriuje *Vaikų populiacija*.

Gydymo trukmė
Levetiracetamo vartojimo leidžiant į veną ilgiau nei 4 dienas patirties nėra.

Nutraukimas
Jei reikia nutraukti Keppra vartojimą, rekomenduojama tai daryti iš lėto (pvz., suaugusiesiems ir paaugliams, kurių kūno svoris didesnis kaip 50 kg: mažinti po 500 mg 2 kartus per parą kas 2-4 savaites; vaikams ir paaugliams, kurių kūno svoris mažesnis nei 50 kg: dozės negalima mažinti daugiau kaip po 10 mg/kg kūno svorio kas 2 savaites).

Ypatingos populiacijos

Senyvi žmonės (65 metų ir vyresni)

Senyviems žmonėms, kurių inkstų funkcija sutrikusi, rekomenduojama dozę patikslinti (žr. žemiau „Inkstų funkcijos sutrikimas”).

Inkstų funkcijos sutrikimas

Paros dozę būtina nustatyti individualiai, atsižvelgiant į paciento inkstų funkciją.

Suaugusiesiems vartojamoji dozė tikslinama, remiantis žemiau pateikta lentele. Norint naudotis šia lentele, reikia apskaičiuoti paciento kreatinino klirensą (KK) ml/min. Suaugusiesiems ir paaugliams, kurių kūno svoris 50 kg ir didesnis, kreatinino klirensą (ml/min.) galima apskaičiuoti pagal pateikiamą formulę, nustačius kreatinino koncentraciją kraujo serume (mg/dl):

$$\text{KK (ml/min.)} = \frac{[140\text{-amžius (metais)}] \times \text{svoris (kg)}}{72 \times \text{serumo kreatininas (mg/dl)}} \quad (\times\ 0{,}85 \text{ moterims})$$

Po to KK koreguojamas pagal kūno paviršiaus plotą (KPP) taip:

$$\text{KK (ml/min./1,73 m}^2) = \frac{\text{KK (ml/min.)}}{\text{Paciento KPP (m}^2)} \times 1{,}73$$

Dozės koregavimas suaugusiesiems ir paaugliams, sveriantiems daugiau kaip 50 kg, kuriems yra sutrikusi inkstų funkcija:

Grupė	Kreatinino klirensas (ml/min./1,73 m^2)	Dozė ir dažnis
Normali inkstų funkcija	≥ 80	Nuo 500 iki 1 500 mg du kartus per parą
Lengvas inkstų nepakankamumas	50-79	Nuo 500 iki 1 000 mg du kartus per parą
Vidutinio sunkumo inkstų nepakankamumas	30-49	Nuo 250 iki 750 mg du kartus per parą
Sunkus inkstų nepakankamumas	< 30	Nuo 250 iki 500 mg du kartus per parą
Galutine inkstų ligos stadija sergantys pacientai, dializuojami pacientai (1)	-	Nuo 500 iki 1 000 mg vieną kartą per parą(2)

(1) Pirmąją gydymo levetiracetamu dieną rekomenduojama 750 mg pradinė dozė.
(2) Po dializės rekomenduojama papildomai skirti 250-500 mg.

Vaikams, kuriems yra sutrikusi inkstų funkcija, levetiracetamo dozę reikia koreguoti įvertinus inkstų funkciją, nes levetiracetamo klirensas susijęs su inkstų funkcija. Ši rekomendacija pagrįsta suaugusiųjų, kuriems yra sutrikusi inkstų funkcija, tyrimais.

Jaunesniems paaugliams ir vaikams kreatinino klirensą (ml/min./1,73 m^2) galima apskaičiuoti pagal pateikiamą formulę (Schwartz fomulę), nustačius kreatinino koncentraciją serume (mg/dl):

$$KK\ (ml/min/1{,}73\ m^2) = \frac{\text{Ūgis (cm) x ks}}{\text{Kreatinino koncentracija serume (mg/dl)}}$$

ks = 0,55 (vaikams, jaunesniems kaip 13 metų ir merginoms paauglėms); ks = 0,7 (vaikinams paaugliams)

Dozės koregavimas vaikams ir paaugliams, sveriantiems mažiau nei 50 kg, kuriems yra sutrikusi inkstų funkcija:

Grupė	Kreatinino klirensas (ml/min./1,73 m^2)	Dozė ir dažnis
		Vaikai nuo 4 metų amžiaus ir paaugliai, kurių kūno svoris mažesnis nei 50 kg
Normali inkstų funkcija	≥ 80	Nuo 10 iki 30 mg/kg (0,10-0,30 ml/kg) du kartus per parą
Lengvas inkstų nepakankamumas	50-79	Nuo 10 iki 20 mg/kg (0,10-0,20 ml/kg) du kartus per parą
Vidutinio sunkumo inkstų nepakankamumas	30-49	Nuo 5 iki 15 mg/kg (0,05-0,15 ml/kg) du kartus per parą
Sunkus inkstų nepakankamumas	< 30	Nuo 5 iki 10 mg/kg (0,05-0,10 ml/kg) du kartus per parą
Galutine inkstų ligos stadija sergantys pacientai - dializuojami pacientai	-	Nuo 10 iki 20 mg/kg (0,10-0,20 ml/kg) vieną kartą per parą (1) (2)

(1) A pirmąją gydymo levetiracetamu dieną rekomenduojama 15 mg/kg (0,15 ml/kg) pradinė dozė.
(2) Po dializės rekomenduojama papildomai skirti 5-10 mg/kg (0,05-0,10 ml/kg).

Kepenų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nereikia. Pacientams su sunkiu kepenų funkcijos sutrikimu, kreatinino klirensas gali rodyti netikslų inkstų nepakankamumo laipsnį. Todėl, kai kreatinino klirensas yra mažesnis kaip 60 ml/min./1,73 m^2, kasdienę palaikomąją dozę rekomenduojama sumažinti 50%.

Vaikų populiacija

Gydytojas, įvertinęs amžių, kūno svorį ir dozę, turi paskirti tinkamiausią farmacinę formą, pavidalą ir stiprumą.

Monoterapija

Keppra saugumas ir veiksmingumas vaikams ir jaunesniems kaip 16 metų paaugliams, kaip monoterapinis gydymas, neištirti.
Duomenų nėra.

50 kg ir daugiau sveriantys paaugliai (16 ir 17 metų amžiaus), kuriems naujai diagnozuota epilepsija ir yra židininių (dalinių) epilepsijos priepuolių su antrine generalizacija ar be jos
Žr. ankstesnį skyrių *Suaugusiesiems (≥18 metų) ir paaugliams (12–17 metų), kurių kūno svoris 50 kg ir didesnis.*

Papildomas gydymas vaikams (nuo 4 iki 11 metų) ir paaugliams (nuo 12 iki 17 metų), kurių kūno svoris mažesnis nei 50 kg

Pradinė gydomoji dozė yra 10 mg/kg kūno svorio du kartus per parą.
Priklausomai nuo klinikinio atsako ir tolerancijos, dozę galima padidinti iki 30 mg/kg kūno svorio 2 kartus per parą. Dozę didinti ar mažinti galima ne daugiau kaip po 10 mg/kg 2 kartus per parą kas 2 savaites. Esant bet kuriai vartojimo indikacijai reikia vartoti mažiausią veiksmingą dozę.

Esant bet kuriai vartojimo indikacijai 50 kg ir daugiau sveriantiems vaikams skiriama tokia pati dozė kaip suaugusiesiems.
Dėl bet kurios vartojimo indikacijos žr. ankstesnį skyrių *Suaugusiesiems (≥18 metų) ir paaugliams (12–17 metų), kurių kūno svoris 50 kg ir didesnis.*

Vaikų ir paauglių gydymui rekomenduojamos dozės:

Kūno svoris	Pradinė dozė: 10 mg/kg du kartus per parą	Didžiausia dozė: 30 mg/kg du kartus per parą
15 kg [1]	150 mg du kartus per parą	450 mg du kartus per parą
20 kg [1]	200 mg du kartus per parą	600 mg du kartus per parą
25 kg	250 mg du kartus per parą	750 mg du kartus per parą
Nuo 50 kg [2]	500 mg du kartus per parą	1 500 mg du kartus per parą

[1] Vaikus, kurių kūno svoris 25 kg arba mažesnis, reikėtų pradėti gydyti Keppra 100 mg/ml geriamuoju tirpalu.
[2] Vaikams ir paaugliams, kurių kūno svoris 50 kg ir didesnis, dozė tokia pati kaip suaugusiesiems.

Papildomas gydymas kūdikiams ir jaunesniems kaip 4 metų amžiaus vaikams

Keppra koncentrato infuziniam tirpalui saugumas ir veiksmingumas kūdikiams ir vaikams, jaunesniems kaip 4 metų, dar nebuvo nustatytas.
Informacija apie šiuo metu esamus duomenis išdėstyta 4.8, 5.1 ir 5.2 skyriuose, tačiau jokių dozavimo rekomendacijų pateikti negalima.

Vartojimo metodas
Keppra koncentratas vartojamas tik leisti į veną ir rekomenduojama dozė turi būti skiedžiama mažiausiai 100 ml tinkamo skiediklio ir infuzija į veną turi trukti 15 min. (žr. 6.6 skyrių).

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba kitiems pirolidono dariniams, arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Inkstų funkcijos sutrikimas
Skiriant levetiracetamo pacientams, kuriems yra sutrikusi inkstų funkcija, dozę gali tekti patikslinti. Prieš parenkant dozę pacientams, turintiems sunkų kepenų funkcijos nepakankamumą, rekomenduojama prieš tai įvertinti inkstų funkciją (žr. 4.2 skyrių).

Ūminis inkstų pažeidimas
Levetiracetamo vartojimas labai retais atvejais buvo susijęs su ūminiu inkstų pažeidimu, kurio pasireiškimo laikas buvo nuo kelių dienų iki kelių mėnesių.

Kraujo ląstelių kiekis
Vartojant levetiracetamo, retais atvejais buvo nustatytas sumažėjęs kraujo ląstelių kiekis (neutropenija, agranulocitozė, leukopenija, trombocitopenija ir pancitopenija), paprastai gydymo pradžioje. Pacientams, kuriems yra reikšmingas silpnumas, karščiavimas, pasikartojančios infekcijos ar krešėjimo sutrikimai, patariama nustatyti kraujo ląstelių kiekį (žr. 4.8 skyrių).

Savižudybės
Savižudybių, bandymų nusižudyti ir minčių apie savižudybę buvo užregistruota ligoniams, kurie buvo gydomi antiepilepsiniais vaistais (įskaitant ir levetiracetamu). Atsitiktinių imčių placebu kontroliuojamų vaistinių preparatų nuo epilepsijos klinikinių tyrimų metaanalizės duomenys taip pat parodė šiek tiek padidėjusią minčių apie savižudybę ir bandymo nusižudyti riziką. Šios rizikos mechanizmas nėra aiškus.

Taigi, pacientai turi būti stebimi dėl depresijos požymių ir/ar minčių apie savižudybę bei bandymo nusižudyti požymių ir atitinkamas gydymas turi būti apsvarstytas. Ligonius (ir jų globėjus) reikia įspėti, kad kreiptųsi į gydytoją dėl patarimo, jei pasireiškia depresijos požymių ir/ar minčių apie savižudybę bei bandymo nusižudyti požymių.

Nenormalus ir agresyvus elgesys
Levetiracetamas gali sukelti psichozinius simptomus ir elgesio anomalijas, įskaitant dirglumą ir agresyvumą. Pacientus, gydomus levetiracetamu, reikia stebėti, ar neatsiranda psichiatrinių požymių, rodančių svarbius nuotaikos ir (arba) asmenybės pokyčius. Pastebėjus tokį elgesį, reikia apsvarstyti galimybę koreguoti arba laipsniškai nutraukti gydymą. Jeigu svarstoma nutraukti gydymą, žr. 4.2 skyrių.

Priepuolių pasunkėjimas
Levetiracetamas, kaip ir kiti antiepilepsinių vaistų tipai, retai gali padidinti priepuolių dažnį ar paaštrinti jų sunkumą. Šis paradoksalus poveikis dažniausiai pasireiškė per pirmąjį mėnesį nuo levetiracetamo vartojimo pradžios ar po dozės padidinimo ir išnykdavo nutraukus vaisto vartojimą ar sumažinus dozę. Epilepsijai pasunkėjus pacientai turėtų nedelsdami kreiptis į gydytoją. Pavyzdžiui, buvo gauta pranešimų apie veiksmingumo stoką arba priepuolių pasunkėjimą pacientams, sergantiems epilepsija, susijusia su nuo potencialų skirtumo priklausomų natrio kanalų alfa 8 subvieneto (SCN8A) mutacijomis.

Elektrokardiogramos QT intervalo pailgėjimas
Reti EKG QT intervalo pailgėjimo atvejai buvo pastebėti stebėjimo po pateikimo rinkai metu. Levetiracetamą reikia skirti atsargiai pacientams su pailgėjusiu QTc intervalu, pacientams, tuo pačiu metu gydomiems vaistiniais preparatais, turinčiais įtakos QTc intervalui, arba pacientams, sergantiems atitinkamomis širdies ligomis ar su elektrolitų pusiausvyros sutrikimu.

Vaikų populiacija
Sukaupti duomenys nerodo, kad būtų įtakojamas vaikų augimas ir brendimas. Tačiau ilgalaikis poveikis vaikų mokymuisi, intelektui, augimui, endokrininės sistemos funkcijai, brendimui ir dauginimosi funkcijai lieka neaiškus.

Pagalbinės medžiagos
Maksimalioje vienkartinėje šio vaistinio preparato dozėje yra 2,5 mmol (arba 57 mg) (flakone yra 0,8 mmol (arba 19 mg)) natrio. Būtina atsižvelgti, jei kontroliuojamas natrio kiekis maiste.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Vaistiniai preparatai nuo epilepsijos
Prieš patenkant vaistiniam preparatui į rinką, suaugusiųjų klinikiniais tyrimais nustatyta, kad levetiracetamas neturi įtakos esamų priešepilepsinių vaistinių preparatų (fenitoino, karbamazepino, valpro rūgšties, fenobarbitalio, lamotrigino, gabapentino ir primidono) koncentracijai kraujo serume ir šie minėti priešepilepsiniai vaistiniai preparatai neturi įtakos levetiracetamo farmakokinetikai.

Kaip ir suaugusiems, vaikams nėra kliniškai ryškių vaistinio preparato sąveikų, levetiracetamo gaunant 60 mg/kg per parą.
Retrospektyvus epilepsija sergančių vaikų ir paauglių (nuo 4 iki 17 metų) farmakokinetinės sąveikos vertinimas patvirtino, kad papildomas gydymas geriamuoju levetiracetamu kartu vartojamų karbamazepino ir valproato pusiausvyros koncentracijai kraujo serume įtakos neturėjo. Tačiau duomenys rodo, kad fermentus aktyvinantys priešepilepsiniai vaistiniai preparatai vaikams 20% padidina levetiracetamo klirensą. Dozės koreguoti nereikia.

Probenicidas
Nustatyta, kad inkstų kanalėlių sekreciją blokuojantis preparatas probenicidas (vartojamas po 500 mg 4 kartus per parą), slopina pirminio metabolito, bet ne levetiracetamo inkstų klirensą. Nežiūrint to, šio metabolito koncentracija kraujyje išlieka nedidelė.

Metotreksatas
Kartu vartojant levetiracetamo ir metotreksato buvo stebėtas sumažėjęs metotreksato klirensas, dėl ko padidėjo/pailgėjo metotreksato koncentracija kraujyje iki potencialiai pavojingo toksinio lygio. Pacientams, kartu vartojantiems šių abiejų vaistinių preparatų, reikia atidžiai stebėti metotreksato ir levetiracetamo kiekius kraujyje.

Geriamieji kontraceptikai ir kitos farmakokinetinės sąveikos
Kasdien vartojamas levetiracetamas (po 1 000 mg per parą) neturėjo įtakos geriamųjų kontraceptikų (etinilestradiolio ir levonorgestrelio) farmakokinetikai; hormonų (liuteinizuojančio hormono ir progesterono) kiekis nepakito. Levetiracetamas (dozėmis iki 2 000 mg per parą) neturėjo įtakos digoksino ir varfarino farmakokinetikai; protrombino laikas nepakito. Digoksinas, geriamieji kontraceptikai ir varfarinas neveikė kartu vartojamo levetiracetamo farmakokinetikos.

Alkoholis
Duomenų apie levetiracetamo sąveiką su alkoholiu nėra.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingos moterys
Vaisingoms moterims turi būti suteikta specialisto konsultacija. Jeigu moteris planuoja pastoti, gydymą levetiracetamu būtina peržiūrėti. Kaip ir su visais priešepilepsiniais vaistiniais preparatais, reikia vengti nutraukti levetiracetamo vartojimą staiga, nes tai gali sukelti priepuolių proveržį, kurio pasekmės moteriai ir negimusiam vaikui gali būti pavojingos. Kai įmanoma, pirmenybę reikia teikti monoterapijai, nes gydymas keliais priešepilepsiniais vaistiniais preparatais gali būti susijęs su didesne įgimtų apsigimimų rizika negu monoterapija, priklausomai nuo to, kokie kiti priešepilepsiniai vaistiniai preparatai yra skiriami.

Nėštumas
Vaistiniam preparatui esant rinkoje gautas didelis kiekis duomenų apie nėščias moteris, kurios buvo gydomos levetiracetamo monoterapija (duomenys daugiau nei apie 1800 nėščių moterų, tarp kurių daugiau nei 1 500 ekspoziciją patyrė per pirmąjį trimestrą), nerodo didelių įgimtų apsigimimų rizikos padidėjimo. Yra tik nedidelis kiekis duomenų apie vaikų, kurie taikant monoterapiją patyrė Keppra

ekspoziciją *in utero*, nervų sistemos vystymąsi. Tačiau esami epidemiologiniai tyrimai (su maždaug 100 vaikų) nerodo, kad nervų sistemos vystymosi sutrikimų arba vėlavimo rizika padidėtų.
Jei atlikus atidų įvertinimą manoma, kad kliniškai reikalinga, levetiracetamas gali būti vartojamas nėštumo metu. Tokiu atveju rekomenduojama vartoti mažiausią veiksmingą dozę.
Fiziologiniai pakitimai nėštumo metu gali paveikti levetiracetamo koncentraciją. Nėštumo metu levetiracetamo koncentracija plazmoje sumažėjo. Šis sumažėjimas yra labiau išreikštas trečiuoju nėštumo trimestru (iki 60 % nuo pradinės koncentracijos prieš nėštumą). Būtina užtikrinti tinkamą nėščių moterų, gydomų levetiracetamu, stebėjimą.

Žindymas
Levetiracetamas išsiskiria į motinos pieną. Todėl kūdikio žindyti nerekomenduojama. Tačiau jei gydymas levetiracetamu žindymo metu yra reikalingas, gydymo nauda ir keliamas pavojus turi būti apsvarstyti, atsižvelgiant į žindymo svarbą.

Vaisingumas
Su gyvūnais atlikti tyrimai neparodė jokio poveikio vaisingumui (žr. 5.3 skyrių). Klinikinių duomenų nėra, galimas pavojus žmogui nežinomas.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Levetiracetamas gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai arba vidutiniškai. Kai kuriems pacientams dėl skirtingo atskirų individų jautrumo gali pasireikšti somnolencija ar kiti su centrine nervų sistema susiję simptomai, ypač pradėjus gydymą ar padidinus dozę. Todėl tokiems pacientams rekomenduojama būti atsargiems, kai jie atlieka įgūdžių reikalaujančias užduotis, pvz., vairuoja transporto priemones ar dirba su mechanizmais. Pacientams reikia nurodyti nevairuoti ir nevaldyti mechanizmų tol, kol neįsitikins, kad tokie veiksmai nėra sutrikę.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Dažniausios praneštos nepageidaujamos reakcijos buvo nazofaringitas, somnolencija, galvos skausmas, nuovargis ir galvos svaigimas. Toliau pateikti nepageidaujamų reakcijų duomenys yra paremti apibendrinta placebo kontroliuojamų klinikinių tyrimų, kuriuose buvo tiriamos visos indikacijos ir dalyvavo 3 416 pacientų, gydytų levetiracetamu, analize. Šie duomenys papildyti gautaisiais vartojus levetiracetamą atitinkamų atvirų pratęsimo tyrimų metu, taip pat ir vaistiniui preparatui patekus į rinką. Levetiracetamo saugumo duomenys paprastai yra panašūs visose amžiaus grupėse (suaugusiesiems ir vaikams) ir visose patvirtintose epilepsijos indikacijose. Kadangi yra nedaug duomenų apie į veną leidžiamo Keppra ekspoziciją, o ber burną vartojamo ir į veną leidžiamo vaisto farmacinės formos yra biologiškai ekvivalentiškos, toliau pateikiami į veną leidžiamo Keppra saugumo duomenys paremti per burną vartojamo vaisto duomenimis.

Nepageidaujamų reakcijų išvardinimas

Nepageidaujamos reakcijos, kurios buvo nustatytos klinikinių tyrimų (suaugusiųjų, paauglių, vaikų ir kūdikių >1 mėn.) metu ir vaistui patekus į rinką, yra išvardytos žemiau pateikiamoje lentelėje pagal organų sistemų klases bei pagal dažnį. Nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka ir jų dažnis apibūdinamas taip: labai dažni (≥1/10), dažni (nuo ≥1/100 iki <1/10); nedažni (nuo ≥1/1 000 iki <1/100); reti (nuo ≥1/10 000 iki <1/1 000) ir labai reti (<1/10 000).

Organų sistemų klasės pagal MedDRA	Dažnumo kategorija				
	Labai dažni	Dažni	Nedažni	Reti	Labai reti
Infekcijos ir infestacijos	Nazofaringitas			Infekcija	
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai			Thrombocitopenija, leukopenija	Pancitopenija, neutropenija, agranulocitozė	
Imuninės sistemos sutrikimai				Reakcija į vaistą, pasireiškianti eozinofilija ir sisteminiais simptomais (angl., *Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms* – DRESS)[1], padidėjęs jautrumas (įskaitant angioneurozinę edemą ir anafilaksiją)	
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai		Anoreksija	Kūno svorio sumažėjimas, kūno svorio padidėjimas	Hiponatremija	
Psichikos sutrikimai		Depresija, priešiškumas/agresija, nerimas, nemiga, nervingumas/irzlumas	Bandymas žudytis, suicidinės mintys, psichoziniai sutrikimai, nenormalus elgesys, haliucinacijos, pyktis, sumišimo būsena, panikos priepuolis, emocinis nepastovumas/nuotaikos svyravimai, susijaudinimas	Įvykdyta savižudybė, asmenybės sutrikimas, pakitęs mąstymas, delyras	Obsesinis kompulsinis sutrikimas[2]
Nervų sistemos sutrikimai	Somnolencija, galvos skausmas	Traukuliai, pusiausvyros sutrikimai, galvos svaigimas, letargija, drebulys	Amnezija, atminties pablogėjimas, sutrikusi koordinacija/ataksija, parestezija,	Choreoatetozė, diskinezija, hiperkinezija, eisenos sutrikimas, encefalopatija, priepuolių	

Organų sistemų klasės pagal MedDRA	Dažnumo kategorija				
	Labai dažni	Dažni	Nedažni	Reti	Labai reti
			dėmesio sutrikimai	pasunkėjimas, piktybinis neurolepsinis sindromas(3)	
Akių sutrikimai			Diplopija, sutrikęs regėjimas		
Ausų ir labirintų sutrikimai		Galvos svaigimas (vertigo)			
Širdies sutrikimai				QT intervalo elektrokardiogramoje pailgėjimas	
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai		Kosulys			
Virškinimo trakto sutrikimai		Pilvo skausmas, viduriavimas, dispepsija, vėmimas, pykinimas		Pankreatitas	
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai			Pakitę kepenų funkcijos tyrimo rezultatai	Kepenų nepakankamumas, hepatitas	
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai				Ūminis inkstų pažeidimas	
Odos ir poodinio audinio sutrikimai		Bėrimas	Alopecija, egzema, niežulys	Toksinė epidermio nekrolizė, Stivenso-Džonsono sindromas, daugiaformė eritema	
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai			Raumenų silpnumas, mialgija	Rabdomiolizė ir kreatinfosfokinazės aktyvumo padidėjimas kraujyje(3)	
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai		Astenija / nuovargis			

Organų sistemų klasės pagal MedDRA	Dažnumo kategorija				
	Labai dažni	Dažni	Nedažni	Reti	Labai reti
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos			Susižalojimas		

(1) Žr. „Atrinktų nepageidaujamų reakcijų aprašymas“.
(2) Vykdant stebėjimą po pateikimo rinkai buvo užfiksuoti labai reti obsesinių kompulsinių sutrikimų (OKS) atsiradimo atvejai pacientams, kurie anksčiau yra turėję OKS arba psichikos sutrikimų.
(3) Paplitimas reikšmingai didesnis japonams pacientams, lyginant su ne japonais pacientais.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų aprašymas

Kelių organų padidėjusio jautrumo reakcijos
Levetiracetamu gydytiems pacientams retai fiksuotos kelių organų padidėjusio jautrumo reakcijos (tai dar vadinama reakcija į vaistinį preparatą patiriant eozinofiliją ir sisteminius simptomus, DRESS). Klinikiniai pasireiškimai gali atsirasti praėjus 2–8 savaitėms po gydymo pradžios. Šių reakcijų išraiška būna įvairi, tačiau paprastai jos pasireiškia karščiavimu, išbėrimu, veido edema, limfadenopatijomis, hematologinių rodmenų pokyčiais ir gali būti susijusios su įvairių organų sistemų, daugiausia kepenų, pažaidomis. Jeigu įtariama kelių organų padidėjusio jautrumo reakcija, levetiracetamo vartojimą reikia nutraukti.

Anoreksijos išsivystymo rizika yra didesnė, jei levetiracetamas skiriamas kartu su topiramatu.
Nustatyti keletas alopecijos atvejų, kai nutraukus gydymą Keppra, plaukai ataugo.
Kai kuriais pancitopenijos atvejais buvo nustatytas kaulų čiulpų slopinimas.

Encefalopatijos atvejai paprastai pasireiškė gydymo pradžioje (praėjus nuo kelių dienų iki kelių mėnesių) ir išnyko nutraukus gydymą.

Vaikų populiacija

Placebo kontroliuojamų ir atvirų pratęsimo tyrimų metu 190 pacientų nuo 1 mėn. iki mažiau kaip 4 metų amžiaus buvo gydomi levetiracetamu. Šešiasdešimt iš šių pacientų buvo gydomi levetiracetamu placebo kontroliuojamuose tyrimuose. Placebo kontroliuojamų ir atvirų pratęsimo tyrimų metu 645 pacientai nuo 4 iki 16 metų amžiaus buvo gydomi levetiracetamu. 233 iš šių pacientų buvo gydomi levetiracetamu placebo kontroliuojamuose tyrimuose. Abiejose šiose vaikų amžiaus grupėse šie duomenys yra papildyti vartojant levetiracetamą, jam patekus į rinką.

Be to, 101 jaunesnis kaip 12 mėnesių kūdikis dalyvavo poregistraciniame saugumo tyrime. Jaunesniems kaip 12 mėnesių kūdikiams, sergantiems epilepsija, jokių naujų levetiracetamo vartojimo saugumo problemų nenustatyta.

Levetiracetamo nepageidaujamų reakcijų duomenys paprastai yra panašūs visose amžiaus grupėse ir visose patvirtintose epilepsijos indikacijose. Placebo kontroliuojamų tyrimų vaisto saugumo analizė vaikams atitiko suaugusiųjų, gydytų levetiracetamu, saugumo duomenis, išskyrus elgesio ir psichikos nepageidaujamas reakcijas, kurios vaikams pasireiškė dažniau negu suaugusiesiems. Vėmimas (labai dažnai 11,2%), susijaudinimas (dažnai 3,4%), nuotaikos svyravimai (dažnai 2,1%), emocinis nepastovumas (dažnai 1,7%), agresija (dažnai 8,2%), nenormalus elgesys (dažnai 5,6%) ir letargija (dažnai 3,9%) 4-16 metų amžiaus vaikams ir paaugliams pasireiškė dažniau negu kitose amžiaus grupėse ar bendruose saugumo duomenyse. Irzlumas (labai dažnai 11,7%) ir sutrikusi koordinacija

(dažnai 3,3%) kūdikiams ir vaikams nuo 1 mėn. iki mažiau kaip 4 metų amžiaus pasireiškė dažniau negu kitose amžiaus grupėse ar bendruose saugumo duomenyse.

Dvigubai aklame, placebu kontroliuojamame vaikų saugumo įvertinimo tyrime, atliktame naudojant ne mažesnio saugumo nustatymo modelį, buvo vertinamas kognityvinis ir neuropsichologinis levetiracetamo poveikis 4-16 metų vaikams, sergantiems židinine epilepsija. Nustatyta, kad Keppra nesiskyrė nuo placebo (nebuvo mažiau saugus) lyginant Leiter-R dėmesio ir atminties indeksą, atminties atrankos sudėtinį indeksą su baziniu tiriamiesiems. Elgsenos ir emocinės būklės tyrimai parodė pacientų agresyvumo didėjimą, gydant levetiracetamu, kuris buvo įvertintas standartizuotu sisteminiu būdu, naudojant patvirtintą klausimyną (Achenbach vaikų elgsenos skalę). Tačiau pacientų, vartojusių levetiracetamo ilgalaikiame atvirame stebėjimo tyrime, elgsenos ir emocinio funkcionavimo blogėjimo nestebėta, o konkrečiai agresyvumo rodikliai nebuvo blogesni nei pradžioje.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas
Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Simptomai

Perdozavusį Keppra pacientą gali apimti somnolencija, ažitacija, pasireikšti agresyvumas, sutrikti sąmonė, vystytis kvėpavimo slopinimas ir prasidėti koma.

Pagalba perdozavimo atveju

Specifinio levetiracetamo priešnuodžio nėra. Perdozavimo gydymas yra simptominis, galima atlikti hemodializę. Hemodializės metu pašalinama apie 60% levetiracetamo ir 74% pirminio metabolito.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – priešepilepsiniai vaistiniai preparatai, kiti priešepilepsiniai vaistiniai preparatai, ATC kodas – N03AX14.

Veiklioji medžiaga – levetiracetamas yra pirolidono darinys (α-etil-2-okso-1-pirolidino acetamido S-enantiomeras), kurio cheminė struktūra yra kitokia nei kitų priešepilepsinių vaistinių preparatų veikliųjų medžiagų.

Veikimo mechanizmas
Levetiracetamo veikimo mechanizmas dar nėra galutinai ištirtas. *In vitro* ir *in vivo* atlikti tyrimai leidžia daryti prielaidą, kad levetiracetamas nesutrikdo pagrindinių ląstelės charakteristikų ir normalios neurotransmisijos.
In vitro atlikti tyrimai rodo, kad levetiracetamas veikia Ca^{2+} koncentraciją neurone, iš dalies slopindamas N-tipo Ca^{2+} sroves ir mažindamas Ca^{2+} atsipalaidavimą iš jo atsargų neurone. Be to, jis iš dalies slopina cinko ir β-karbolinų indukuotas GASR ir glicino valdomas sroves. Ir dar, *in vitro* tyrimais nustatyta, kad levetiracetamas jungiasi su tam tikra graužikų smegenų audinio vieta. Ši jungimosi vieta yra sinapsinės pūslelės baltymas 2A, kuris, manoma, dalyvauja pūslelės sintezėje ir neurotransmiterių egzocitozėje. Levetiracetamas ir jam struktūriškai giminingi analogai išsidėsto tam tikra eile pagal jų afinitetą jungčiai su sinapsinės pūslelės baltymu 2A. Šio afiniteto laipsnis koreliuoja su junginių prieštraukuliniu apsauginiu aktyvumu, naudojant audiogeninį epilepsijos modelį su pelėmis. Tokie tyrimai leidžia manyti, kad sąveika tarp levetiracetamo ir sinapsinės pūslelės baltymo 2A gali nulemti vaisto priešepilepsinio veikimo mechanizmą.

Farmakodinaminis poveikis
Levetiracetamo priešepilepsinio poveikio spektras yra platus. Nustatyta, kad, naudojant gyvūnų židininių ir pirminių generalizuotų epilepsijos priepuolių modelius, jis apsaugo nuo priepuolių, neturi priepuolius provokuojančio (prokonvulsinio) poveikio. Pirminis metabolitas yra neveiksmingas. Vaisto veiksmingumas žmonėms tiek židininės, tiek ir generalizuotos epilepsijos sąlygomis (epilepsiforminė iškrova/fotoparoksizminis atsakas) patvirtino platų levetiracetamo farmakologinio poveikio spektrą.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Papildomas suaugusiųjų, paauglių ir vaikų nuo 4 metų amžiaus, sergančių epilepsija, židininių traukulių priepuolių su ar be antrinės generalizacijos gydymas.

Suaugusiesiems levetiracetamo veiksmingumas buvo įrodytas 3 dvigubai koduotuose, placebu kontroliuojamuose tyrimuose su 1 000 mg, 2 000 mg, 3 000 mg per parą, skiriant 2 padalintomis dozėmis, kai gydymo trukmė buvo iki 18 savaičių. Apibendrinta analizė parodė, kad pacientų, kuriems 50% ir daugiau nuo pradinio lygio sumažėjo dalinių traukulių priepuolių dažnis per savaitę, esant nuolatinėms dozėms (12/14 savaičių), dalis buvo 27,7%, 31,6% ir 41,3%, naudojusių 1 000, 2 000 ir 3 000 mg levetiracetamo atitinkamai ir 12,6% pacientų su placebo.

Vaikų populiacija

Vaikams (nuo 4 iki 16 m.) levetiracetamo veiksmingumas buvo įrodytas dvigubai koduotame, placebu kontroliuojamame tyrime, kuriame dalyvavo 198 pacientai ir gydymas truko 14 savaičių. Šiame tyrime pacientams levetiracetamas buvo skiriamas fiksuota 60 mg/kg/per parą (du kartus per parą) doze. 44,6% levetiracetamu gydytų pacientų ir 19,6% placebo pacientų židininių traukulių priepuolių dažnis per savaitę sumažėjo 50% ar daugiau, palyginti su pradiniu lygiu. 11,4% stabiliai gydytų pacientų neturėjo traukulių per paskutinius 6 mėnesius ir 7,2% nebuvo traukulių bent 1 metus.
35 jaunesni kaip 1 metų kūdikiai su židininiais (daliniais) epilepsijos priepuoliais, iš kurių 13 buvo jaunesni kaip 6 mėn., dalyvavo klinikiniuose tyrimuose.

Monoterapija, gydant židininių traukulių priepuolius su ar be antrinės generalizacijos pacientams nuo 16 metų amžiaus, kuriems naujai diagnozuota epilepsija.

Levetiracetamo veiksmingumas monoterapijoje buvo įrodytas dvigubai koduotame, lygiagrečių grupių, palyginamojoje su kontroliuojamo atsipalaidavimo (CR) karbamazepinu tyrime su 576 pacientais (16 metų ir vyresniais), kuriems naujai arba neseniai diagnozuota epilepsija.
Pacientai turi turėti nesukeltus židininius traukulius arba tik su generalizuotais toniniais-kloniniais traukuliais. Pacientai buvo randomizuoti į karbamazepino CR 400–1200 mg/per parą arba levetiracetamo 1 000–3 000 mg/per parą grupes, gydymo trukmė – iki 121 savaitės priklausomai nuo atsako.
Šeši mėnesiai be traukulių buvo pasiekta 73,0% levetiracetamu gydytų pacientų ir 72,8% karbamazepinu CR gydytų pacientų, koreguotas absoliutus skirtumas tarp gydymų yra 0,2% (95% PI: -7,8 8,2). Daugiau nei pusei tiriamųjų nebuvo traukulių 12 mėnesių (56,6% ir 58,5% tiriamųjų atitinkamai su levetiracetamu ir karbamazepinu CR).

Tyrime, atspindinčioje klinikinę patirtį, kartu skiriamų priešepilepsinių vaistinių preparatų vartojimą galima nutraukti ribotam skaičiui pacientų, kurie buvo papildomai gydyti levetiracetamu (36 suaugusieji pacientai iš 69).

Papildomas suaugusiųjų ir paauglių nuo 12 metų amžiaus, sergančių jaunatvine mioklonine epilepsija, miokloninių traukulių gydymas.

Levetiracetamo veiksmingumas buvo įrodytas dvigubai koduotame, placebu kontroliuojamoje 16 savaičių trukmės tyrime su 12 metų amžiaus ir vyresniais pacientais, kenčiančiais nuo idiopatinės

generalizuotos epilepsijos su miokloniniais traukuliais, esant įvairiems sindromams. Dauguma pacientų sirgo jaunatvine mioklonine epilepsija.
Šiame tyrime levetircetamo dozė buvo 3 000 mg/per parą, skiriama per 2 kartus.
58,3% levetiracetamu gydytų pacientų ir 23,3% placebo pacientų mažiausiai 50% sumažėjo dienų, kai įvyksta miokloniniai traukuliai. Esant nepertraukiamam, ilgalaikiam gydymui, 28,6% pacientų neturėjo miokloninių traukulių bent 6 mėnesius, o 21,0% pacientų neturėjo traukulių bent 1 metus.

Papildoma terapija, gydant suaugusiųjų ir paauglių nuo 12 metų amžiaus su idiopatine generalizuota epilepsija, pirminius generalizuotus toninius-kloninius traukulius.

Levetiracetamo veiksmingumas buvo įrodytas 24 savaičių trukmės dvigubai koduotame, placebu kontroliuojamame tyrime, kuri apima suaugusiuosius, paauglius ir ribotą skaičių vaikų, sergančių idiopatine generalizuota epilepsija su pirminiais generalizuotais toniniais-kloniniais (PGTK) traukuliais, esant įvairiems sindromams (jaunatvinei miokloninei epilepsijai, jaunatvinei ir vaikų epilepsinei absencijai arba epilepsijai su „Grand Mal“ traukuliais pabundant). Šiame tyrime levetiracetamo dozė buvo 3 000 mg/per parą suaugusiesiems arba 60 mg/kg/per parą vaikams, dozė buvo dalijama į 2 dalis.
72,2% levetiracetamu gydytų pacientų ir 45,2% placebo pacientų 50% ar daugiau sumažėjo PGTK traukulių dažnis per savaitę. Esant nepertraukiamam ilgalaikiam gydymui, 47,4% pacientų neturėjo toninių-kloninių traukulių bent 6 mėnesius, o 31,5% neturėjo toninių-kloninių traukulių bent 1 metus.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Levetiracetamo farmakokinetinės savybės nustatytas davus jo gerti. Vienkartinė 1 500 mg levetiracetamo dozė, ištirpinta 100 ml tinkamo skysčio ir ilgiau negu 15 min. leidžiama į veną yra bioekvivalentiška geriamajai 1 500 mg dozei, kurią sudaro trys 500 mg tabletės.

Buvo vertinama iki 4000 mg dozės, ištirpintos 100 ml 0,9% natrio chlorido tirpalo, ilgesnė negu 15 min. infuzija į veną ir iki 2500 mg dozės, ištirpintos 100 ml 0,9% natrio chlorido tirpalo, ilgesnė negu 5 min. infuzija į veną. Farmakokinetiniai ir saugumo duomenys nerodo jokių saugumo pavojų.

Levetiracetamas yra gerai tirpus ir skvarbus junginys. Jo farmakokinetinis profilis yra tiesinis; svyravimai, tiek imant atskirą individą, tiek ir jų grupes, yra nedideli. Vartojant vaisto kartotinai, jo klirensas nesikeičia. Nuo laiko nepriklausančios levetiracetamo farmakokinetinės savybės patvirtintos taip pat 4 dienas infuzuojant į veną po 1 500 mg dozę 2 kartus per parą.
Duomenų apie kokį nors lyties, rasės ar paros laiko poveikį vaisto farmakokinetikai nėra. Sveikų savanorių ir epilepsija sergančių pacientų organizme vaisto farmakokinetika yra panaši.

Suaugusieji ir paaugliai

Pasiskirstymas

Maksimali koncentracija kraujo plazmoje (C_{max}) nustatyta 17 asmenų po vienkartinės 1 500 mg dozės infuzijos į veną, kuri truko ilgiau negu 15 min., buvo 51±19 µg/ml (aritmetinis vidurkis ±standartinė paklaida).

Duomenų apie pasiskirstymą žmogaus organizmo audiniuose nėra.
Nei levetiracetamas, nei jo pirminis metabolitas reikšmingai nesijungia su kraujo plazmos baltymais (<10%). Levetiracetamo pasiskirstymo tūris yra apie 0,5-0,7 l/kg – vertė, artima bendram organizmo vandens tūriui.

Biotransformacija

Žmogaus organizme levetiracetamas mažai metabolizuojamas. Pagrindinis metabolizmo kelias (24% dozės) yra acetamido grupės fermentinė hidrolizė. Pirminio metabolito (ucb L057) susidaryme kepenų citochromo P_{450} izoformos nedalyvauja. Levetiracetamo acetamido grupės hidrolizė nustatoma daugelyje audinių, įskaitant ir kraujo ląsteles. Metabolitas ucb L057 yra farmakologiškai neaktyvus.

Taip pat buvo identifikuoti du kiti minoriniai metabolitai. Pirmasis iš jų susidaro hidroksilinant pirolidono žiedą (1,6% dozės), antrasis – atveriant pirolidono žiedą (0,9% dozės). Kiti neidentifikuoti komponentai sudarė tik 0,6% suvartotos dozės.

Nei levetiracetamo, nei jo pirminio metabolito enantiomerinė interkonversija (t.y. vieno enantiomero virtimas kitu) *in vivo* sąlygomis neaptikta.

Tyrimais *in vitro* nustatyta, kad levetiracetamas ir jo pirminis metabolitas neslopina pagrindinių žmogaus kepenų citochromo P_{450} izoformų (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ir 1A2), gliukuronilo transferazės (UGT1A1 ir UGT1A6) ir epoksido hidroksilazės veiklos. Be to, *in vitro* levetiracetamas neveikia valpro rūgšties gliukuronizacijos.
Žmonių hepatocitų kultūroje levetiracetamas turėjo mažą arba neturėjo jokio poveikio CYP1A2, SULT1E1 ar UGT1A1. Levetiracetamas silpnai sužadina CYP2B6 ir CYP3A4. Tarpusavio sąveikos tyrimų *in vitro* ir *in vivo* su geriamaisiais kontraceptikais, digoksinu ir varfarinu duomenys rodo, kad reikšmingas fermentų sužadinimas *in vivo* yra mažai tikėtinas. Todėl Keppra sąveika su kitomis medžiagomis arba atvirkščiai yra mažai tikėtina.

Eliminacija

Levetiracetamo pusinės eliminacijos laikas suaugusiesiems buvo 7±1 val. ir nekito keičiant dozę, vartojimo būdą ar vartojant vaistą kartotinai. Vidutinis suminis klirensas buvo 0,96 ml/min/kg.

Pagrindinis vaisto išsiskyrimo kelias – su šlapimu (vidutiniškai 95% išgertos dozės; per 48 valandas išsiskyrė apie 93% vaisto dozės). Tik 0,3% vaisto dozės išsiskiria su išmatomis.
Kumuliacinė levetiracetamo ir jo pirminio metabolito eliminacija su šlapimu per pirmąsias 48 valandas sudarė atitinkamai 66% ir 24% dozės.
Levetiracetamo ir ucb L057 inkstų klirensas buvo atitinkamai 0,6 ir 4,2 ml/min./kg, vadinasi, levetiracetamas išsiskiria glomerulų filtracijos būdu su vėlesne kanalėlių reabsorbcija. Be to, pirminis metabolitas be glomerulų filtracijos taip pat išsiskiria ir aktyvia sekrecija per inkstų kanalėlius. Levetiracetamo eliminacija koreliuoja su kreatinino klirensu.

Senyvi žmonės

Senyviems žmonėms pusinės eliminacijos laikas pailgėja apie 40% (nuo 10 iki 11 valandų). Tai priklauso nuo šiai populiacijai būdingo inkstų funkcijos susilpnėjimo (žr. 4.2 skyrių).

Inkstų funkcijos sutrikimas

Ir levetiracetamo, ir jo pirminio metabolito menamas organizmo klirensas koreliuoja su kreatinino klirensu. Todėl pacientams, kuriems yra vidutinio ar sunkaus laipsnio inkstų nepakankamumas, Keppra dozes rekomenduojama koreguoti pagal kreatinino klirensą (žr. 4.2 skyrių).

Suaugusiesiems tiriamiesiems, sergantiems galutine (anurine) inkstų ligos stadija, pusinės eliminacijos laikas tarp dializių ir dializės metu buvo atitinkamai apytiksliai 25 ir 3,1 val.
Frakcinis levetiracetamo pašalinimas per standartinę 4 valandų hemodializės procedūrą buvo 51%.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Tiriamiesiems, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, reikšmingų levetiracetamo klirenso pokyčių nenustatyta. Daugumai tiriamųjų, sergančių sunkiu kepenų funkcijos sutrikimu, levetiracetamo klirensas dėl kartu esančio inkstų funkcijos sutrikimo sumažėjo daugiau nei 50% (žr. 4.2 sk skyrių).

Vaikų populiacija

Vaikai (nuo 4 iki 12 metų)

Vaikams farmakokinetika vartojant į veną nebuvo tirta. Tačiau, remiantis levetiracetamo farmakokinetine charakteristika, suaugusių farmakokinetika vartojant į veną ir vaikų farmakokinetika geriant, levetiracetamo ekspozicija (AUC) turėtų būti panaši 4-12 metų vaikams vartojant į veną ar geriant.

Epilepsija sergantiems vaikams (6-12 metų amžiaus) davus gerti vienkartinę dozę (20 mg/kg kūno svorio), levetiracetamo pusinės eliminacijos laikas buvo 6 val. Perskaičiavus klirensą pagal kūno svorį, vaikų jis yra apie 30% didesnis nei epilepsija sergančių suaugusiųjų.

Epilepsija sergantiems 4-12 metų vaikams duodant gerti vaisto (20-60 mg/kg kūno svorio per parą) kartotinai, levetiracetamas absorbavosi greitai. Didžiausia koncentracija kraujo plazmoje išgėrus vaisto buvo po 0,5-1 valandos. Buvo nustatyta dozės ir koncentracijos kraujo plazmoje bei ploto po koncentracijos kitimo kreive (AUC) didėjimo tiesinė priklausomybė. Pusinės eliminacijos laikas buvo apie 5 val. Menamas organizmo klirensas - 1,1 ml/min./kg kūno svorio.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Įprastų farmakologinio saugumo, genotoksiškumo, galimo kancerogeniškumo duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.
Nepageidaujamos reakcijos, kurios nepastebėtos klinikinių tyrimų su žmonėmis metu, tačiau aptiktos žiurkėms ir mažesniu kiekiu pelėms esant ekspozicijos lygiui panašiam kaip ir žmogaus organizme ir kurios gali turėti reikšmės klinikinėje praktikoje, buvo kepenų pokyčiai, nurodantys adaptacinį atsaką: padidėjęs kepenų svoris, centrinių skilčių hipertrofija, riebalinė infiltracija ir kepenų fermentų suaktyvėjimas kraujo plazmoje.

Nepageidaujamų reakcijų žiurkių patinų ar patelių vaisingumui ar dauginimosi funkcijai nebuvo stebima, kai tėvams ir F1 kartai buvo duodama iki 1800 mg/kg kūno svorio per parą (6 kartus didesnė už didžiausią rekomenduojamą žmogui paros dozę pagal mg/m^2).

Žiurkėms buvo atlikti du embiono-vaisiaus vystymosi tyrimai, skiriant 400 mg/kg, 1200 mg/kg ir 3600 mg/kg per parą. Skiriant 3600 mg/kg/per parą tik viename iš dviejų embiono-vaisiaus vystymosi tyrimų kiek sumažėjo vaisiaus svoris, tai buvo susiję su nežymiais skeleto formavimosi nukrypimais/nedidelėmis anomalijomis. Didesnio embrionų mirtingumo ar apsigimimų dažnio nenustatyta. Dozė, nesukelianti pašalinių reiškinių (NOAEL – *no observed adverse effect level*), buvo 3600 mg/kg/per parą palikuonių besilaukiančioms (12 kartų didesnės už didžiausią rekomenduojamą žmogui paros dozę pagal mg/m^2) ir 1200 mg/kg/per parą vaisiui.
Atlikti keturi embriono-vaisiaus vystymosi tyrimai su triušiais, tiriant 200 mg/kg, 600 mg/kg, 800 mg/kg, 1200 mg/kg ir 1800 mg/kg per parą dozes. 1800 mg/kg/per parą dozė pasižymėjo išreikštu toksiniu poveikiu patelėms ir vaisiaus masės sumažėjimu bei dažnesnėmis kardiovaskulinėmis ir skeleto anomalijomis. Dozė, nesukelianti pašalinių reiškinių (NOAEL) patelėms buvo <200 mg/kg/per parą, o vaisiui 200 mg/kg/per parą (tai atitinka maksimalią rekomenduojamą žmogui paros dozę pagal mg/m^2).
Perinatalinio ir postnatalinio vystymosi tyrimas buvo atliktas žiurkėms, skiriant 70 mg/kg, 350 mg/kg ir 1800 mg/kg per parą levetiracetamo dozes. NOAEL buvo ≥1800 mg/kg/per parą F0 patelėms ir F1 jauniklių išgyvenamumui, augimui ir vystymuisi iki nujunkymo (6 kartus didesnė už didžiausią rekomenduojamą žmogui paros dozę pagal mg/m^2).

Žiurkių ir šunų ką tik atvestų palikuonių ir jauniklių tyrimais nustatyta, kad nepageidaujamo poveikio įprastiniam vystymuisi ar brendimui nebuvo, kai gyvūnams buvo duodama iki 1800 mg/kg kūno svorio per parą (6 – 17 kartų didesnė už didžiausią rekomenduojamą žmogui paros dozę pagal mg/m^2).

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Natrio acetatas
Ledinė acto rūgštis
Natrio chloridas
Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais, išskyrus išvardytus 6.6 skyriuje.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai.
Dėl mikrobiologinio užteršimo galimybės, preparatas turi būti suvartojamas iš karto po praskiedimo. Jeigu tirpalas nesuvartojamas iš karto, vartotojas atsako už vartojimo ir laikymo sąlygas, kurios turi būti tokios: tirpalą skiesti kontroliuojamose ir leistinose aseptinėse sąlygose; praskiestą tirpalą laikyti 2°C- 8°C temperatūroje ne ilgiau kaip 24 valandas.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.
Praskiesto vaistinio preparato laikymo sąlygos nurodytos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

5 ml stiklinis (I tipo) flakonas uždarytas nedengtu pilku bromobutilo gumos kamščiu ir užsandarintas aliuminio-propileno nuplėšiamu dangteliu.
Kiekvienoje dėžutėje yra 10 flakonų.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

1 lentelėje nurodyta Keppra koncentrato infuziniam tirpalui paruošimo tvarka norint pasiekti reikiamą 500 mg, 1 000 mg, 2 000 mg arba 3 000 mg paros dozę, padalintą į dvi dalis.

1 lentelė. Keppra koncentrato infuziniam tirpalui paruošimo ir vartojimo tvarka

Dozė	Reikiamas koncentrato tūris	Skiediklio tūris	Infuzijos trukmė	Vartojimo dažnis	Paros dozė
250 mg	2,5 ml (pusė 5 ml flakono)	100 ml	15 minučių	2 kartus per parą	500 mg/parą
500 mg	5 ml (vienas 5 ml flakonas)	100 ml	15 minučių	2 kartus per parą	1 000 mg/parą
1 000 mg	10 ml (du 5 ml flakonai)	100 ml	15 minučių	2 kartus per parą	2 000 mg/parą
1 500 mg	15 ml (trys 5 ml flakonai)	100 ml	15 minučių	2 kartus per parą	3 000 mg/parą

Šis vaistinis preparatas skirtas tik vienkartiniam vartojimui, bet koks nesuvartotas tirpalo kiekis turi būti sunaikintas.

Nustatyta, kad Keppra koncentratas infuziniam tirpalui yra fiziškai suderinamas ir chemiškai stabilus mažiausiai 24 val., kai sumaišomas su žemiau išvardytais skiedikliais ir laikomas PVC maišeliuose kontroliuojamoje kambario 15-25° C temperatūroje.

Skiedikliai:

- 9 mg/ml (0,9%) natrio chlorido injekcinis tirpalas
- Ringerio laktato injekcinis tirpalas
- 50 mg/ml (5%) gliukozės injekcinis tirpalas

Jei tirpale atsiranda nuosėdų arba pasikeičia jo spalva, vaistinio preparato vartoti negalima. Nesuvartotą preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/00/146/033

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2000 m. rugsėjo 29 d.
Paskutinio perregistravimo data 2015 m. rugpjūčio 20 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje https://www.ema.europa.eu.

II PRIEDAS

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo (-ų), atsakingo (ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

Plėvele dengtos tabletės

UCB Pharma SA Chemin du Foriest B-1420 Braine-l'Alleud Belgija	arba	Aesica Pharmaceuticals S.r.l. Via Praglia 15 I-10044 Pianezza Italija

Koncentratas infuziniam tirpalui

UCB Pharma SA Chemin du Foriest B-1420 Braine-l'Alleud Belgija	arba	Aesica Pharmaceuticals S.r.l. Via Praglia 15 I-10044 Pianezza Italija

Geriamasis tirpalas

NextPharma SAS 17, Route de Meulan F-78520 Limay Prancūzija	arba	UCB Pharma SA Chemin du Foriest B-1420 Braine-l'Alleud Belgija

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Receptinis vaistinis preparatas.

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai**

Registruotojas šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamus saugumo protokolus teikia remdamasis Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąraše (*EURD* sąraše), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje, nustatytais reikalavimais.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:
- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

Jei sutampa PASP ir atnaujinto RVP teikimo datos, jie gali būti pateikiami kartu.

III PRIEDAS

ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

20, 30, 50, 60, 100, 100 (100 x 1) tablečių dėžutė

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Keppra 250 mg plėvele dengtos tabletės
Levetiracetamas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 250 mg levetiracetamo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

20 plėvele dengtų tablečių
30 plėvele dengtų tablečių
50 plėvele dengtų tablečių
60 plėvele dengtų tablečių
100 plėvele dengtų tablečių
100 x 1 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (–AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki:

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS, DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

13. SERIJOS NUMERIS

Serija:

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

keppra 250 mg
Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti. *100 x 1 tablečių*

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

200 (2 x 100) tablečių dėžutė su mėlynuoju langeliu

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Keppra 250 mg plėvele dengtos tabletės
Levetiracetamas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 250 mg levetiracetamo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Sudėtinė pakuotė: 200 (2 pakuotės po 100) plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (–AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki:

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS, DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/00/146/029 *200 tablečių (2 pakuotės po 100)*

13. SERIJOS NUMERIS

Serija:

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

keppra 250 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

200 (2 x 100) tablečių dėžutė, kurioje yra tarpinės pakuotės po 100 tablečių be mėlynojo langelio

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Keppra 250 mg plėvele dengtos tabletės
Levetiracetamas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 250 mg levetiracetamo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

100 plėvele dengtų tablečių
Sudėtinės pakuotės sudedamųjų dalių pardavinėti atskirai negalima.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki:

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS, DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

13. SERIJOS NUMERIS

Serija:

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

keppra 250 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ JUOSTELIŲ

Aliuminio/PVC lizdinė plokštelė

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Keppra 250 mg plėvele dengtos tabletės
Levetiracetamas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

UCB logo.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

10, 20, 30, 50, 60, 100, 100 (100 x 1), 120 tablečių dėžutė

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Keppra 500 mg plėvele dengtos tabletės
Levetiracetamas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 500 mg levetiracetamo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

10 plėvele dengtų tablečių
20 plėvele dengtų tablečių
30 plėvele dengtų tablečių
50 plėvele dengtų tablečių
60 plėvele dengtų tablečių
100 plėvele dengtų tablečių
100 x 1 plėvele dengtų tablečių
120 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS(-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki:

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS, DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

13. SERIJOS NUMERIS

Serija:

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

keppra 500 mg
Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti. *100 x 1 tablečių*

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

200 (2 x 100) tablečių dėžutė su mėlynuoju langeliu

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Keppra 500 mg plėvele dengtos tabletės
Levetiracetamas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 500 mg levetiracetamo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Sudėtinė pakuotė: 200 (2 pakuotės po 100) plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS(-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki:

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS, DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/00/146/013 *200 tablečių (2 pakuotės po 100)*

13. SERIJOS NUMERIS

Serija:

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

keppra 500 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

200 (2 x 100) tablečių dėžutė, kurioje yra tarpinės pakuotės po 100 tablečių be mėlynojo langelio

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Keppra 500 mg plėvele dengtos tabletės
Levetiracetamas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 500 mg levetiracetamo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

100 plėvele dengtų tablečių
Sudėtinės pakuotės sudedamųjų dalių pardavinėti atskirai negalima.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki:

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

13. SERIJOS NUMERIS

Serija:

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

keppra 500 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ JUOSTELIŲ

Aliuminio/PVC lizdinė plokštelė

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Keppra 500 mg plėvele dengtos tabletės
Levetiracetamas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

UCB logo.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

20, 30, 50, 60, 80, 100, 100 (100 x 1) tablečių dėžutė

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Keppra 750 mg plėvele dengtos tabletės
Levetiracetamas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 750 mg levetiracetamo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra saulėlydžio geltonojo (E 110). Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

20 plėvele dengtų tablečių
30 plėvele dengtų tablečių
50 plėvele dengtų tablečių
60 plėvele dengtų tablečių
80 plėvele dengtų tablečių
100 plėvele dengtų tablečių
100 x 1 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki:

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

13. SERIJOS NUMERIS

Serija:

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

keppra 750 mg
Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti. *100 x 1 tablečių*

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

200 (2 x 100) tablečių dėžutė su mėlynuoju langeliu

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Keppra 750 mg plėvele dengtos tabletės
Levetiracetamas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 750 mg levetiracetamo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra saulėlydžio geltonojo (E 110). Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Sudėtinė pakuotė: 200 (2 pakuotės po 100) plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki:

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/00/146/028 *200 tablečių (2 pakuotės po 100)*

13. SERIJOS NUMERIS

Serija:

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

keppra 750 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

200 (2 x 100) tablečių dėžutė, kurioje yra tarpinės pakuotės po 100 tablečių be mėlynojo langelio

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Keppra 750 mg plėvele dengtos tabletės
Levetiracetamas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 750 mg levetiracetamo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra saulėlydžio geltonojo (E 110). Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

100 plėvele dengtų tablečių
Sudėtinės pakuotės sudedamųjų dalių pardavinėti atskirai negalima.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki:

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

13. SERIJOS NUMERIS

Serija:

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

keppra 750 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ JUOSTELIŲ

Aliuminio/PVC lizdinė plokštelė

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Keppra 750 mg plėvele dengtos tabletės
Levetiracetamas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

UCB logo.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

10, 20, 30, 50, 60, 100, 100 (100 x 1) tablečių dėžutė

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Keppra 1 000 mg plėvele dengtos tabletės
Levetiracetamas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 1 000 mg levetiracetamo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

10 plėvele dengtų tablečių
20 plėvele dengtų tablečių
30 plėvele dengtų tablečių
50 plėvele dengtų tablečių
60 plėvele dengtų tablečių
100 plėvele dengtų tablečių
100 x 1 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-I)

Vartoti per burną.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki:

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

13. SERIJOS NUMERIS

Serija:

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

keppra 1 000 mg
Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti. *100 x 1 tablečių*

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

200 (2 x 100) tablečių dėžutė su mėlynuoju langeliu

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Keppra 1 000 mg plėvele dengtos tabletės
Levetiracetamas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 1 000 mg levetiracetamo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Sudėtinė pakuotė: 200 (2 pakuotės po 100) plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-I)

Vartoti per burną.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki:

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/00/146/026 *200 tablečių (2 pakuotės po 100)*

13. SERIJOS NUMERIS

Serija:

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

keppra 1 000 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

200 (2 x 100) tablečių dėžutė, kurioje yra tarpinės pakuotės po 100 tablečių be mėlynojo langelio

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Keppra 1 000 mg plėvele dengtos tabletės
Levetiracetamas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 1 000 mg levetiracetamo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

100 plėvele dengtų tablečių
Sudėtinės pakuotės sudedamųjų dalių pardavinėti atskirai negalima.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki:

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

13. SERIJOS NUMERIS

Serija:

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

keppra 1 000 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ JUOSTELIŲ

Aliuminio/PVC lizdinė plokštelė

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Keppra 1 000 mg plėvele dengtos tabletės
Levetiracetamas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

UCB logo.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS IR VIDINĖS PAKUOTĖS

300 ml buteliukas

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Keppra 100 mg/ml geriamasis tirpalas
Levetiracetamas
Suaugusiesiems ir 4 metų bei vyresniems vaikams.

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekviename mililitre yra 100 mg levetiracetamo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra E216, E218 ir skystojo maltitolio.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

300 ml geriamasis tirpalas

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.
Naudoti tik 10 ml švirkštą, esantį pakuotėje.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki:
Nevartoti vaisto praėjus 7 mėnesiams nuo buteliuko pirmojo atidarymo.
Atidarymo data *tiktai išorinei dėžutei*

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo buteliuke, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/00/146/027

13. SERIJOS NUMERIS

Serija:

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

keppra 100 mg/ml *tiktai išorinei dėžutei*

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi. *tiktai išorinei dėžutei*

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN
tiktai išorinei dėžutei

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS IR VIDINĖS PAKUOTĖS

150 ml buteliukas

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Keppra 100 mg/ml geriamasis tirpalas
Levetiracetamas
6 mėn. ir jaunesniems kaip 4 metų vaikams.

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekviename mililitre yra 100 mg levetiracetamo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra E216, E218 ir skystojo maltitolio.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

150 ml geriamasis tirpalas

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.
Naudoti tik 5 ml švirkštą, esantį pakuotėje.
NAUJAS ŠVIRKŠTAS

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki:
Nevartoti vaisto praėjus 7 mėnesiams nuo buteliuko pirmojo atidarymo.
Atidarymo data *tiktai išorinei dėžutei*

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo buteliuke, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/00/146/031

13. SERIJOS NUMERIS

Serija:

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

keppra 100 mg/ml *tiktai išorinei dėžutei*

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi. *tiktai išorinei dėžutei*

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN
tiktai išorinei dėžutei

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS IR VIDINĖS PAKUOTĖS

150 ml buteliukas

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Keppra 100 mg/ml geriamasis tirpalas
Levetiracetamas
1 mėn. ir jaunesniems kaip 6 mėn. vaikams.

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekviename mililitre yra 100 mg levetiracetamo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra E216, E218 ir skystojo maltitolio.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

150 ml geriamasis tirpalas

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.
Naudoti tik 1 ml švirkštą, esantį pakuotėje.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki:
Nevartoti vaisto praėjus 7 mėnesiams nuo buteliuko pirmojo atidarymo.
Atidarymo data *tiktai išorinei dėžutei*

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo buteliuke, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/00/146/032

13. SERIJOS NUMERIS

Serija:

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

keppra 100 mg/ml *tiktai išorinei dėžutei*

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi. *tiktai išorinei dėžutei*

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN
tiktai išorinei dėžutei

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

10 flakonų dėžutė

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Keppra 100 mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui
Levetiracetamas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Viename flakone yra 500 mg/5 ml levetiracetamo.
Kiekviename mililitre yra 100 mg levetiracetamo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Preparate yra natrio acetato, ledinės acto rūgšties, natrio chlorido, injekcinio vandens.
Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

500 mg/5 ml

10 flakonų koncentrato infuziniam tirpalui.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Leisti į veną.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki:
Praskiedus vartoti nedelsiant.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/00/146/033 (*nedengtas kamštis*)

13. SERIJOS NUMERIS

Serija:

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

5 ml flakonas

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Keppra 100 mg/ml sterilus koncentratas
Levetiracetamas
i.v.

2. VARTOJIMO METODAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP
Praskiedus vartoti nedelsiant.

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

500 mg/5 ml

6. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Keppra 250 mg plėvele dengtos tabletės
Keppra 500 mg plėvele dengtos tabletės
Keppra 750 mg plėvele dengtos tabletės
Keppra 1 000 mg plėvele dengtos tabletės
Levetiracetamas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš Jums ar Jūsų vaikui pradedant vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.
- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?
1. Kas yra Keppra ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Keppra
3. Kaip vartoti Keppra
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Keppra
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Keppra ir kam jis vartojamas

Levetiracetamas yra vaistas nuo epilepsijos (vaistas epilepsijos priepuoliams gydyti).

Keppra skiriamas:
- monoterapijai gydant tam tikrą epilepsijos formą, suaugusiesiems ir paaugliams, vyresniems nei 16 metų, kuriems naujai diagnozuota epilepsija. Epilepsija – tai būklė, kai pacientams būna pasikartojantys traukulių priepuoliai. Levetiracetamas vartojamas, esant epilepsijos formai, kada priepuolis iš pradžių paveikia tiktai vieną smegenų pusę, bet po to gali išplisti didesniame plote į abi smegenų puses (daliniai traukuliai su antrine generalizacija arba be jos). Levetiracetamą Jums gydytojas paskyrė siekdamas sumažinti priepuolių skaičių.
- papildomam gydymui su kitais vaistais nuo epilepsijos:
  - židininiams priepuoliams su antrine generalizacija ar be jos, suaugusiesiems, paaugliams, vaikams ir kūdikiams nuo 1 mėn amžiaus
  - miokloniniams traukuliams (trumpalaikiams staigiems raumenų ar raumenų grupių trūkčiojimams) suaugusiesiems ir paaugliams nuo 12 metų amžiaus su juveniline mioklonine epilepsija
  - pirminiams generalizuotiems toniniams-kloniniams traukuliams (stipriems priepuoliams, kurių metu prarandama sąmonė), suaugusiesiems ir paaugliams nuo 12 metų amžiaus, sergantiems idiopatine generalizuota epilepsija (manoma, kad ji turi genetinę priežastį).

2. Kas žinotina prieš vartojant Keppra

Keppra vartoti draudžiama
- Jeigu yra alergija levetiracetamui, pirolidono dariniams arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės
Pasitarkite su gydytoju, prieš pradėdami vartoti Keppra

- Kai Jūsų inkstų veikla sutrikusi, laikykitės savo gydytojo nurodymų. Jis/ji nuspręs, ar reikia patikslinti vaisto dozę.
- Jeigu pastebėjote savo vaiko sulėtėjusį augimą arba netikėtą brendimą, pasakykite gydytojui.
- Nedaugelis žmonių, kurie buvo gydomi antiepilepsiniais vaistais, tokiais kaip Keppra turėjo minčių apie savęs žalojimą arba savižudybę. Jeigu Jums yra bet kokie depresijos simptomai ir (arba) kyla mintys apie savižudybę, pasakykite gydytojui.
- Jei Jūsų šeimoje ar ligos istorijoje yra buvę nereguliaraus širdies ritmo (matomo elektrokardiogramoje) atvejų arba jei sergate liga ir (arba) Jums skirtas gydymas, dėl kurio esate linkę į nereguliarų širdies ritmą ar druskų pusiausvyros sutrikimus.

Pasakykite gydytojui arba vaistininkui, jeigu kuris nors iš išvardytų šalutinių reiškinių tampa sunkus arba trunka ilgiau nei kelias dienas:

- Nenormalios mintys, dirglumas ar agresyvesnė reakcija nei įprastai arba jeigu Jūs ar Jūsų šeima ir draugai pastebite svarbių nuotaikos ar elgesio pokyčių.
- Epilepsijos pasunkėjimas:
  Retais atvejais Jūsų priepuoliai gali pasunkėti arba tapti dažnesni, daugiausiai tai įvyksta per pirmąjį mėnesį nuo gydymo pradžios ar padidinus dozę.
  Sergant labai reta ankstyvosios epilepsijos forma (su SCN8A mutacijomis susijusia epilepsija), kuri sukelia įvairių tipų priepuolius ir įgūdžių netekimą, galite pastebėti, kad gydymo metu priepuoliai išlieka arba pasunkėja.

Jei vartojant Keppra Jums pasireiškė kuris nors iš šių naujų simptomų, kuo greičiau kreipkitės į gydytoją.

Vaikams ir paaugliams

- Keppra nėra skirtas monoterapijai gydyti vaikams ir paaugliams, jaunesniems kaip 16 metų.

Kiti vaistai ir Keppra
Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Nevartokite makrogolio (vaisto, vartojamo laisvinti vidurius) vieną valandą prieš ir vieną po levetiracetamo vartojimo, nes gali sumažėti vaisto poveikis.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis
Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia, arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą, pasitarkite su gydytoju. Levetiracetamą nėštumo metu galima vartoti tik jeigu gydytojas, atidžiai įvertinęs, mano, jog tai reikalinga.
Nenutraukite gydymo iš pradžių neaptarusi to su gydytoju.
Apsigimimų pavojaus Jūsų vaisiui visiškai atmesti negalima.
Jei vartojate Keppra, maitinti krūtimi nerekomenduojama.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas
Jei vairuojate ar dirbate kokiais nors įrankiais ar mechanizmais, būkite atsargūs, nes vaistas gali sukelti mieguistumą. Šis poveikis gali būti stipresnis, kai vaisto pradedama vartoti arba padidinama jo dozė. Nevairuokite ir nedirbkite su mechanizmais iki tol, kol nebus nustatyta, kad vaisto vartojimas neveikia gebėjimo atlikti šiuos darbus.

Keppra 750 mg tablečių sudėtyje yra saulėlydžio geltonojo FCF (E110).
Saulėlydžio geltonasis FCF (E110) dažas gali sukelti alerginių reakcijų.

3. Kaip vartoti Keppra

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Gerkite tiek tablečių, kiek nurodė gydytojas.
Keppra reikia vartoti 2 kartus per parą, vieną kartą ryte ir vieną kartą vakare, kiekvieną parą maždaug tuo pačiu metu.

Papildomas gydymas ir monoterapija (nuo 16 metų amžiaus)

- **Suaugusiesiems (≥18 metų) ir paaugliams (nuo 12 iki 17 metų), kurių svoris 50 kg ir didesnis:**
  Rekomenduojamoji dozė: nuo 1 000 mg iki 3 000 mg kiekvieną parą.
  Pirmą kartą pradėjus vartoti Keppra, Jūsų gydytojas paskirs 2 savaites **mažesnę dozę,** prieš paskirdamas mažiausią paros dozę.
  Pavyzdys: jeigu paros dozė turi būti 1 000 mg, o Jūsų sumažinta pradinė dozė yra viena 250 mg tabletė ryte ir viena 250 mg tabletė vakare, dozė bus palaipsniui didinama, kad pasiektumėte 1 000 mg dozę po dviejų savaičių.

- **Paaugliams (nuo 12 iki 17 metų), kurių svoris 50 kg ir mažesnis:**
  Gydytojas, įvertinęs kūno svorį ir dozę, paskirs vartoti tinkamiausią Keppra farmacinę formą.

- **Dozė kūdikiams (nuo 1 mėnesio iki 23 mėnesių) ir vaikams (nuo 2 iki 11 metų), kurių svoris mažesnis nei 50 kg:**
  Gydytojas įvertinęs amžių, kūno svorį ir dozę, turi paskirti tinkamiausią Keppra farmacinę formą.

  Kūdikiams bei vaikams, jaunesniems kaip 6 metų, ir vaikams bei paaugliams (nuo 6 iki 17 metų amžiaus), sveriantiems mažiau nei 50 kg ir kai tabletėmis negalima pasiekti tikslios dozės, labiau tinka vartoti Keppra 100 mg/ml geriamojo tirpalo.

Vartojimo metodas:
Keppra tabletes nurykite, užsigerdami pakankamu kiekiu skysčio (pvz., stikline vandens). Keppra galima vartoti valgio metu arba nevalgius. Pavartojus per burną gali būti jaučiamas kartus levetiracetamo skonis.

Gydymo trukmė
- Keppra skiriama ilgalaikiam gydymui. Vartokite Keppra tiek, kiek nurodė Jūsų gydytojas.
- Nenutraukite gydymo, prieš tai nepasitarę su gydytoju, kadangi tai gali paskatinti traukulių atsiradimą.

Ką daryti pavartojus per didelę Keppra dozę?
Keppra perdozavimo nepageidaujami šalutiniai poveikiai yra mieguistumas, susijaudinimas, agresija, sumažėjęs budrumas, kvėpavimo slopinimas ir koma.
Jei išgėrėte daugiau tablečių nei turėtumėte, susisiekite su savo gydytoju. Jūsų gydytojas paskirs tinkamiausią įmanomą perdozavimo gydymą.

Pamiršus pavartoti Keppra
Jei pamiršote išgerti vieną ar daugiau dozių, susisiekite su savo gydytoju.
Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Nustojus vartoti Keppra
Liautis gydyti Keppra būtina palaipsniui, siekiant išvengti priepuolių padažnėjimo. Jeigu gydytojas nutars, kad Jus gydyti Keppra reikia liautis, jis/ji Jus informuos kaip pamažu baigti gydytis Keppra.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Nedelsdami pasakykite gydytojui arba vykite į artimiausią greitosios pagalbos skyrių, jeigu pasireiškė:

- silpnumas, apsvaigimas ar galvos svaigimas arba sunkumas kvėpuoti, nes tai gali būti sunkios alerginės (anafilaksinės) reakcijos požymiai
- veido, lūpų, liežuvio ir gerklės tinimas (Kvinkės edema)
- į gripą panašūs simptomai ir bėrimas ant veido, pereinantis į užsitęsusį bėrimą su aukšta temperatūra, padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas kraujyje ir padidėjęs tam tikrų baltųjų kraujo ląstelių kiekis (eozinofilija), padidėję limfmazgiai ir apimti kiti kūno organai (reakcija į vaistą, pasireiškianti eozinofilija ir sisteminiais simptomais [DRESS])
- simptomai, tokie kaip sumažėjęs šlapimo kiekis, nuovargis, pykinimas, vėmimas, sumišimas ir kojų, kulkšnių ar pėdų tinimas, nes tai gali būti staigaus inkstų funkcijos susilpnėjimo požymis
- odos bėrimas, kuris gali būti pūslinis, atrodyti panašus į taikinius (su tamsiais taškeliais centre, apsuptais šviesesniu apvadu ir tamsiu žiedu) (*daugiaformė eritema*)
- išplitęs bėrimas su pūslėmis ir besilupančia oda, ypač aplink burną, nosį, akis ir lyties organus (*Stivenso ir Džonsono sindromas*)
- sunkesnė forma, sukelianti odos lupimąsi didesniame nei 30% kūno paviršiaus plote (*toksinė epidermio nekrolizė*)
- sunkių psichikos pokyčių požymiai ar jei kas nors iš aplinkinių pastebi sumišimo, somnolencijos (mieguistumo), amnezijos (atminties netekimo), atminties pablogėjimo (užmaršumo), nenormalaus elgesio požymių ar kitų neurologinių požymių, įskaitant nevalingus ir nekontroliuojamus judesius. Tai gali būti encefalopatijos simptomai.

Dažniausiai pranešti šalutiniai poveikiai yra nazofaringitas, somnolencija (mieguistumas), galvos skausmas, nuovargis ir galvos svaigimas. Kai kurie iš šalutinių poveikių, pvz., mieguistumas, nuovargis ir galvos sukimasis, gali dažniau pasireikšti pradėjus gydyti arba padidinus dozę. Tačiau šie reiškiniai turėtų laikui bėgant sumažėti.

Labai dažni: gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių
- nazofaringitas;
- somnolencija (mieguistumas), galvos skausmas.

Dažni: gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 žmonių
- anoreksija (apetito netekimas);
- depresija, priešiškumas arba agresija, nerimas, nemiga, nervingumas arba irzlumas;
- traukuliai, pusiausvyros sutrikimas, galvos svaigimas (netvirtumo pojūtis), letargija (energijos ir entuziazmo trūkumas), tremoras (nevalingas drebulys);
- vertigo (sukimosi pojūtis);
- kosulys;
- pilvo skausmas, viduriavimas, dispepsija (nevirškinimas), vėmimas, pykinimas;
- bėrimas;
- astenija (nuovargis).

Nedažni: gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 100 žmonių
- sumažėjęs trombocitų skaičius, sumažėjęs baltųjų kraujo ląstelių skaičius;
- kūno svorio netekimas, kūno svorio padidėjimas;
- bandymas žudytis ir mintys apie savižudybę, psichikos sutrikimas, nenormalus elgesys, haliucinacijos, pyktis, sumišimas, panikos priepuolis, emocinis nepastovumas/nuotaikos svyravimai, susijaudinimas;

- amnezija (atminties netekimas), atminties pablogėjimas (užmaršumas), sutrikusi koordinacija/ataksija (nesuderinti judesiai), parestezija (dilgčiojimas), dėmesio sutrikimas (koncentracijos netekimas);
- diplopija (dvejinimasis akyse), neryškus matymas;
- padidėję/pakitę kepenų funkcijos tyrimo rezultatai;
- nuplikimas, egzema, niežulys;
- raumenų silpnumas, mialgija (raumenų skausmas);
- susižeidimas.

Reti: gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 1 000 žmonių
- infekcija;
- visų tipų kraujo ląstelių skaičiaus sumažėjimas;
- sunkios alerginės reakcijos (vadinamasis DRESS sindromas, anafilaksinė reakcija [sunki ir reikšminga alerginė reakcija], Kvinkės edema [veido, lūpų, liežuvio ir gerklės tinimas]);
- natrio koncentracijos kraujyje sumažėjimas;
- savižudybės, asmenybės sutrikimai (elgesio problemos), pakitęs mąstymas (lėtas mąstymas, gebėjimo koncentruotis stoka);
- kliedesiai;
- encefalopatija (išsamų simptomų aprašymą rasite poskyryje „Nedelsdami pasakykite gydytojui“);
- priepuoliai gali pasunkėti arba tapti dažnesni;
- nekontroliuojami raumenų spazmai, apimantys galvą, liemenį ir galūnes, sunkumas kontroliuoti judesius, hiperkinezija (padidėjęs aktyvumas);
- širdies ritmo pakitimas (elektrokardiogramoje);
- pankreatitas;
- kepenų nepakankamumas, hepatitas;
- staigus inkstų funkcijos susilpnėjimas;
- odos bėrimas, kuris gali būti pūslinis, atrodyti panašus į taikinius (su tamsiais taškeliais centre, apsuptais šviesesniu apvadu ir tamsiu žiedu) (*daugiaformė eritema*), išplitęs bėrimas su pūslėmis ir besilupančia oda, ypač aplink burną, nosį, akis ir lyties organus (*Stivenso ir Džonsono sindromas*), ir sunkesnė forma, sukelianti odos lupimąsi didesniame nei 30% kūno paviršiaus plote (*toksinė epidermio nekrolizė*);
- rabdomiolizė (raumenų audinio irimas) ir susijęs kreatinfosfokinazės aktyvumo padidėjimas kraujyje. Paplitimas reikšmingai didesnis japonams pacientams, lyginant su ne japonais pacientais;
- šlubavimas arba sunkumas vaikščioti;
- karščiavimo, raumenų sąstingio, nepastovaus kraujospūdžio ir širdies susitraukimų dažnio, sumišimo, žemo sąmonės lygio derinys (tai gali būti sutrikimo, vadinamo *piktybiniu neurolepsiniu sindromu*, požymiai). Paplitimas reikšmingai didesnis japonams pacientams, lyginant su ne japonais pacientais.

Labai reti: gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 000 žmonių
- pasikartojančios nepageidaujamos mintys arba pojūčiai arba stiprus noras kažką daryti vėl ir vėl (obsesinis kompulsinis sutrikimas).

Pranešimas apie šalutinį poveikį
Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Keppra

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant kartono dėžutės po „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus ir lizdinės plokštelės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima.
Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Keppra sudėtis
Veiklioji medžiaga yra levetiracetamas.
Kiekvienoje Keppra 250 mg tabletėje yra 250 mg levetiracetamo.
Kiekvienoje Keppra 500 mg tabletėje yra 500 mg levetiracetamo.
Kiekvienoje Keppra 750 mg tabletėje yra 750 mg levetiracetamo.
Kiekvienoje Keppra 1 000 mg tabletėje yra 1 000 mg levetiracetamo.

Pagalbinės medžiagos yra:
Tabletės branduolyje: kroskarmeliozės natrio druskos, makrogolio 6000, koloidinio silicio dioksido, bevandenio, magnio stearato.
Tabletės dengiančioje plėvelėje: hidrolizuoto polivinilo alkoholio, titano dioksido (E171), makrogolio 3350, talko, dažiklių*.

* Dažikliai:
250 mg tabletė: indigokarmino aliuminio dažalas (E132)
500 mg tabletė: geltonasis geležies oksidas (E172)
750 mg tabletė: saulėlydžio geltonojo FCF aliuminio dažalas (E110), raudonasis geležies oksidas (E172)

Keppra išvaizda ir kiekis pakuotėje
Keppra 250 mg plėvele dengtos tabletės yra mėlynos, 13 mm pailgos, su vagele, kurių vienoje pusėje įspaustas užrašas „ucb“ ir „250”.
Vagelė skirta tik tabletei perlaužti, kad būtų lengviau nuryti, bet ne jai padalyti į lygias dozes.

Keppra 500 mg plėvele dengtos tabletės yra geltonos, 16 mm pailgos, su vagele, kurių vienoje pusėje yra įspaustas užrašas „ucb“ ir „500“.
Vagelė skirta tik tabletei perlaužti, kad būtų lengviau nuryti, bet ne jai padalyti į lygias dozes.

Keppra 750 mg plėvele dengtos tabletės yra oranžinės, 18 mm pailgos, su vagele, kurių vienoje pusėje įspaustas užrašas „ucb“ ir „750”.
Vagelė skirta tik tabletei perlaužti, kad būtų lengviau nuryti, bet ne jai padalyti į lygias dozes.

Keppra 1 000 mg plėvele dengtos tabletės yra baltos, 19 mm pailgos, su vagele, kurių vienoje pusėje įspaustas užrašas „ucb“ ir „1 000”.
Vagelė skirta tik tabletei perlaužti, kad būtų lengviau nuryti, bet ne jai padalyti į lygias dozes.

Keppra tabletės yra supakuotos į lizdines plokšteles ir patalpintos į kartonines dėžutes, kuriose yra:
- 250 mg: 20, 30, 50, 60, 100 x 1, 100 plėvele dengtų tablečių ir sudėtinės pakuotės, kuriose yra 200 (2 pakuotės po 100) plėvele dengtų tablečių

- 500 mg: 10, 20, 30, 50, 60, 100 x 1, 100, 120 plėvele dengtų tablečių ir sudėtinės pakuotės, kuriose yra 200 (2 pakuotės po 100) plėvele dengtų tablečių

- 750 mg: 20, 30, 50, 60, 80, 100 x 1, 100 plėvele dengtų tablečių ir sudėtinės pakuotės, kuriose yra 200 (2 pakuotės po 100) plėvele dengtų tablečių

- 1 000 mg: 10, 20, 30, 50, 60, 100 x 1, 100 plėvele dengtų tablečių ir sudėtinės pakuotės, kuriose yra 200 (2 pakuotės po 100) plėvele dengtų tablečių

100 x 1 tabletės pakuotės yra aliuminio/PVC perforuotos dalomosios lizdinės plokštelės. Visos kitos pakuotės yra standartinės aliuminio/PVC lizdinės plokštelės.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas
UCB Pharma SA, Allée de la Recherche 60, B-1070 Brussels, Belgija.

Gamintojas
UCB Pharma SA, Chemin du Foriest, B-1420 Braine-l´Alleud, Belgija.
arba Aesica Pharmaceuticals S.r.l., Via Praglia 15, I-10044 Pianezza, Italija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

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

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

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

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

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

Eesti
OÜ Medfiles
Tel: +372 730 5415

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

España
UCB Pharma, S.A.
Tel: + 34 / 91 570 34 44

France
UCB Pharma S.A.
Tél: + 33 / (0)1 47 29 44 35

Lietuva
UAB Medfiles
Tel: +370 5 246 16 40

Luxembourg/Luxemburg
UCB Pharma SA/NV
Tél/Tel: + 32 / (0)2 559 92 00

Magyarország
UCB Magyarország Kft.
Tel.: + 36-(1) 391 0060

Malta
Pharmasud Ltd.
Tel: + 356 / 21 37 64 36

Nederland
UCB Pharma B.V.
Tel: + 31 / (0)76-573 11 40

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

Österreich
UCB Pharma GmbH
Tel: + 43 (0)1 291 80 00

Polska
UCB Pharma Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 696 99 20

Portugal
UCB Pharma (Produtos Farmacêuticos), Lda
Tel: + 351 / 21 302 5300

Hrvatska
Medis Adria d.o.o.
Tel: +385 (0) 1 230 34 46

Ireland
UCB (Pharma) Ireland Ltd.
Tel: + 353 / (0)1-46 37 395

Ísland
Vistor hf.
Tel: + 354 535 7000

Italia
UCB Pharma S.p.A.
Tel: + 39 / 02 300 791

Κύπρος
Lifepharma (Z.A.M.) Ltd
Τηλ: + 357 22 34 74 40

Latvija
Medfiles SIA
Tel: +371 67 370 250

România
UCB Pharma Romania S.R.L.
Tel: + 40 21 300 29 04

Slovenija
Medis, d.o.o.
Tel: + 386 1 589 69 00

Slovenská republika
UCB s.r.o., organizačná zložka
Tel: + 421 (0) 2 5920 2020

Suomi/Finland
UCB Pharma Oy Finland
Puh/Tel: +358 9 2514 4221

Sverige
UCB Nordic A/S
Tel: + 46 / (0) 40 29 49 00

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje https://www.ema.europa.eu.

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Keppra 100 mg/ml geriamasis tirpalas
Levetiracetamas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš Jums ar Jūsų vaikui pradedant vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.
- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?
1. Kas yra Keppra ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Keppra
3. Kaip vartoti Keppra
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Keppra
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Keppra ir kam jis vartojamas

Levetiracetamas yra vaistas nuo epilepsijos (vaistas epilepsijos priepuoliams gydyti).

Keppra skiriamas:
- Monoterapijai gydant tam tikrą epilepsijos formą, suaugusiesiems ir paaugliams, vyresniems nei 16 metų, kuriems naujai diagnozuota epilepsija. Epilepsija – tai būklė, kai pacientams būna pasikartojantys traukulių priepuoliai. Levetiracetamas vartojamas, esant epilepsijos formai, kada priepuolis iš pradžių paveikia tiktai vieną smegenų pusę, bet po to gali išplisti didesniame plote į abi smegenų puses (daliniai traukuliai su antrine generalizacija arba be jos). Levetiracetamą Jums gydytojas paskyrė siekdamas sumažinti priepuolių skaičių.
- papildomam gydymui su kitais vaistais nuo epilepsijos:
  - židininiams priepuoliams su antrine generalizacija ar be jos, suaugusiesiems, paaugliams, vaikams ir kūdikiams nuo 1 mėn. amžiaus
  - miokloniniams traukuliams (trumpalaikiams staigiems raumenų ar raumenų grupių trūkčiojimams), suaugusiesiems ir paaugliams nuo 12 metų amžiaus su juveniline mioklonine epilepsija
  - pirminiams generalizuotiems toniniams-kloniniams traukuliams (stipriems priepuoliams, kurių metu prarandama sąmonė), suaugusiesiems ir paaugliams nuo 12 metų amžiaus, sergantiems idiopatine generalizuota epilepsija (manoma, kad ji turi genetinę priežastį).

2. Kas žinotina prieš vartojant Keppra

Keppra vartoti draudžiama
- Jeigu yra alergija levetiracetamui, pirolidono dariniams arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės
Pasitarkite su gydytoju, prieš pradėdami vartoti Keppra
- Kai Jūsų inkstų veikla sutrikusi, laikykitės savo gydytojo nurodymų. Jis/ji nuspręs, ar reikia patikslinti vaisto dozę.
- Jeigu pastebėjote savo vaiko sulėtėjusį augimą arba netikėtą brendimą, pasakykite gydytojui.

- Nedaugelis žmonių, kurie buvo gydomi antiepilepsiniais vaistais, tokiais kaip Keppra turėjo minčių apie savęs žalojimą arba savižudybę. Jeigu Jums yra bet kokie depresijos simptomai ir (arba) kyla mintys apie savižudybę, pasakykite gydytojui.
- Jei Jūsų šeimoje ar ligos istorijoje yra buvę nereguliaraus širdies ritmo (matomo elektrokardiogramoje) atvejų arba jei sergate liga ir (arba) Jums skirtas gydymas, dėl kurio esate linkę į nereguliarų širdies ritmą ar druskų pusiausvyros sutrikimus.

Pasakykite gydytojui arba vaistininkui, jeigu kuris nors iš išvardytų šalutinių reiškinių tampa sunkus arba trunka ilgiau nei kelias dienas:
- Nenormalios mintys, dirglumas ar agresyvesnė reakcija nei įprastai arba jeigu Jūs ar Jūsų šeima ir draugai pastebite svarbių nuotaikos ar elgesio pokyčių.
- Epilepsijos pasunkėjimas:
  Retais atvejais Jūsų priepuoliai gali pasunkėti arba tapti dažnesni, daugiausiai tai įvyksta per pirmąjį mėnesį nuo gydymo pradžios ar padidinus dozę.
  Sergant labai reta ankstyvosios epilepsijos forma (su SCN8A mutacijomis susijusia epilepsija), kuri sukelia įvairių tipų priepuolius ir įgūdžių netekimą, galite pastebėti, kad gydymo metu priepuoliai išlieka arba pasunkėja.

Jei vartojant Keppra Jums pasireiškė kuris nors iš šių naujų simptomų, kuo greičiau kreipkitės į gydytoją.

Vaikams ir paaugliams
- Keppra nėra skirtas monoterapijai gydyti vaikams ir paaugliams, jaunesniems kaip 16 metų.

Kiti vaistai ir Keppra
Jeigu vartojate arba neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Nevartokite makrogolio (vaisto, vartojamo laisvinti vidurius) vieną valandą prieš ir vieną po levetiracetamo vartojimo, nes gali sumažėti vaisto poveikis.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis
Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia, arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą, pasitarkite su gydytoju. Levetiracetamą nėštumo metu galima vartoti tik jeigu gydytojas, atidžiai įvertinęs, mano, jog tai reikalinga.
Nenutraukite gydymo iš pradžių neaptarusi to su gydytoju.
Apsigimimų pavojaus Jūsų vaisiui visiškai atmesti negalima.
Jei vartojate Keppra, maitinti krūtimi nerekomenduojama.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas
Jei vairuojate ar dirbate kokiais nors įrankiais ar mechanizmais, būkite atsargūs, nes vaistas gali sukelti mieguistumą. Šis poveikis gali būti stipresnis, kai vaisto pradedama vartoti arba padidinama jo dozė. Nevairuokite ir nedirbkite su mechanizmais iki tol, kol nebus nustatyta, kad vaisto vartojimas neveikia gebėjimo atlikti šiuos darbus.

Keppra sudėtyje yra metilo parahidroksibenzoato, propilo parahidroksibenzoato ir maltitolio
Keppra 100 mg/ml geriamajame tirpale yra metilo parahidroksibenzoato (E218) ir propilo parahidroksibenzoato (E216), kurie gali sukelti alerginių reakcijų (galimai uždelstų).
Keppra geriamojo tirpalo sudėtyje taip pat yra maltitolio. Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

3. Kaip vartoti Keppra

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Keppra reikia vartoti 2 kartus per parą, vieną kartą ryte ir vieną kartą vakare, kiekvieną parą maždaug tuo pačiu metu.
Geriamojo tirpalo gerkite tiek, kiek nurodė gydytojas.

Monoterapija (nuo 16 metų amžiaus)

Suaugusiesiems (≥18 metų) ir paaugliams (nuo 16 metų amžiaus):
Atitinkamą dozę pamatuokite naudodami 10 ml tūrio švirkštą, esantį 4 metų ir vyresniems pacientams skirtoje pakuotėje.
Rekomenduojamoji dozė: Keppra vartojamas du kartus per parą, padalijus į 2 vienodas dozes, kurių kiekviena yra nuo 5 ml (500 mg) iki 15 ml (1 500 mg).
Pirmą kartą pradėjus vartoti Keppra, Jūsų gydytojas paskirs 2 savaites **mažesnę dozę** prieš paskiriant mažiausią paros dozę.

Papildomas gydymas

Dozė suaugusiesiems ir paaugliams (nuo 12 iki 17 metų):
Atitinkamą dozę pamatuokite naudodami 10 ml tūrio švirkštą, esantį 4 metų ir vyresniems pacientams skirtoje pakuotėje.
Rekomenduojamoji dozė: Keppra vartojamas du kartus per parą, padalijus į 2 vienodas dozes, kurių kiekviena yra nuo 5 ml (500 mg) iki 15 ml (1 500 mg).
Dozė 6 mėnesių ir vyresniems vaikams:
Gydytojas įvertinęs amžių, kūno svorį ir dozę, turi paskirti tinkamiausią Keppra farmacinę formą.
Vaikams nuo 6 mėnesių iki 4 metų pamatuokite atitinkamą dozę, naudodami **5 ml** tūrio švirkštą, esantį pakuotėje.
Vaikams, vyresniems nei 4 metų, pamatuokite atitinkamą dozę, naudodami **10 ml** tūrio švirkštą, esantį pakuotėje.
Rekomenduojamoji dozė: Keppra vartojamas du kartus per parą, padalijus į 2 vienodas dozes, kurių kiekviena yra nuo 0,1 ml (10 mg) iki 0,3 ml (30 mg) vaiko kilogramui kūno svorio (dozių pavyzdžius žr. lentelėje toliau).

Dozė 6 mėnesių ir vyresniems vaikams:

Kūno svoris	Pradinė dozė: po 0,1 ml/kg du kartus per parą	Didžiausia dozė: po 0,3 ml/kg du kartus per parą
6 kg	0,6 ml du kartus per parą	1,8 ml du kartus per parą
8 kg	0,8 ml du kartus per parą	2,4 ml du kartus per parą
10 kg	1 ml du kartus per parą	3 ml du kartus per parą
15 kg	1,5 ml du kartus per parą	4,5 ml du kartus per parą
20 kg	2 ml du kartus per parą	6 ml du kartus per parą
25 kg	2,5 ml du kartus per parą	7,5 ml du kartus per parą
Nuo 50 kg	5 ml du kartus per parą	15 ml du kartus per parą

Dozė kūdikiams (nuo 1 mėn. iki <6 mėn. amžiaus):
Kūdikiams nuo 1 mėn. iki <6 mėn. amžiaus, pamatuokite atitinkamą dozę, naudodami **1 ml** tūrio švirkštą, esantį pakuotėje.
Rekomenduojamoji dozė: Keppra vartojamas du kartus per parą, padalijus į 2 vienodas dozes, kurių kiekviena yra nuo 0,07 ml (7 mg) iki 0,21 ml (21 mg) kūdikio kilogramui kūno svorio (dozių pavyzdžius žr. lentelėje toliau).

Dozė kūdikiams (nuo 1 mėn. iki <6 mėn. amžiaus)

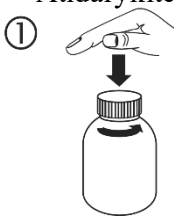
Kūno svoris	Pradinė dozė: po 0,07 ml/kg du kartus per parą	Didžiausia dozė: po 0,21 ml/kg du kartus per parą
4 kg	0,3 ml du kartus per parą	0,85 ml du kartus per parą
5 kg	0,35 ml du kartus per parą	1,05 ml du kartus per parą
6 kg	0,45 ml du kartus per parą	1,25 ml du kartus per parą
7 kg	0,5 ml du kartus per parą	1,5 ml du kartus per parą

Vartojimo metodas

Pamatavus teisingą dozę su atitinkamu švirkštu, Keppra tirpalo kiekį galima praskiesti stiklinėje vandens ar kūdikio buteliuke. Keppra galima vartoti valgio metu arba nevalgius. Pavartojus per burną gali būti jaučiamas kartus levetiracetamo skonis.

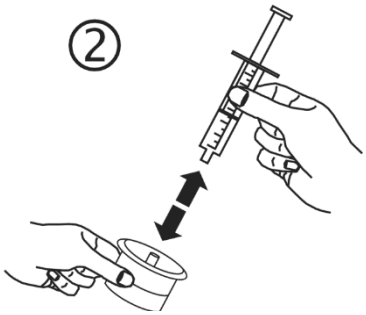
Instrukcijos, kaip naudoti švirkštą:

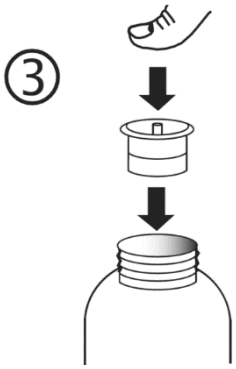
- Atidarykite buteliuką: paspauskite dangtelį ir pasukite prieš laikrodžio rodyklę (1 pav.).



- Pirmą kartą vartodami Keppra, atlikite šiuos veiksmus:

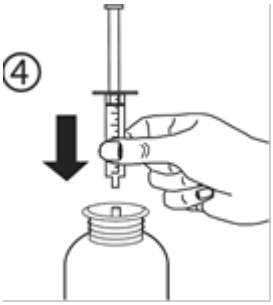
  - Nuimkite adapterį nuo geriamojo švirkšto (2 pav).
  - Įstatykite adapterį į buteliuko viršų (3 pav.). Įsitikinkite, kad gerai užfiksuota. Po naudojimo adapterio išimti nereikia.

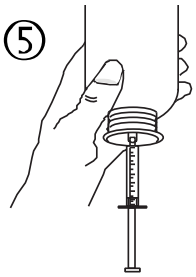




- Kiekvieną kartą vartodami Keppra, atlikite šiuos veiksmus:

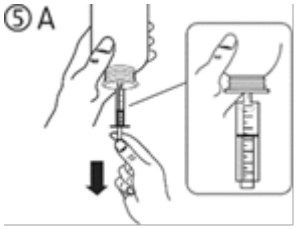
  - Įstatykite geriamąjį švirkštą į adapterio angą (4 pav.).
  - Apverskite buteliuką (5 pav.).

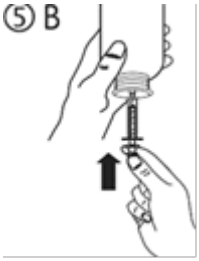


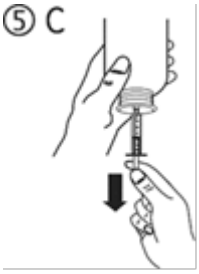


  - Viena ranka laikykite buteliuką apverstą, o kita ranka užpildykite geriamąjį švirkštą.
  - Patraukite stūmoklį žemyn, kad užpildytumėte geriamąjį švirkštą nedideliu kiekiu tirpalo (5A pav.).
  - Tada pastumkite stūmoklį aukštyn, kad pašalintumėte visus galimus oro burbuliukus (5B pav.).
  - Patraukite stūmoklį žemyn iki žymės ant geriamojo švirkšto, kuri atitinka gydytojo paskirtą dozę mililitrais (ml) (5C pav.). Po pirmosios dozės stūmoklis gali pakilti atgal į

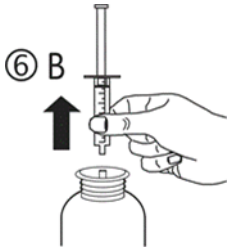
cilindrą. Todėl įsitikinkite, kad stūmoklis yra laikomas tinkamoje padėtyje, kol dozavimo švirkštas bus atjungtas nuo buteliuko.





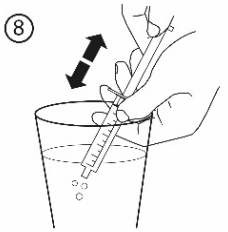


- Atverskite buteliuką atgal (6A pav.). Ištraukite švirkštą is adapterio (6B pav.).



- Stumdami švirkšto stūmoklį, išspauskite tirpalą į stiklinę su vandeniu ar kūdikio buteliuką (7 pav.).

- Išgerkite visą turinį, esantį stiklinėje/kūdikio buteliuke.
- Uždarykite buteliuką plastikiniu užsukamu dangteliu (adapterio nuimti nereikia).
- Norėdami išvalyti švirkštą, nuplaukite tik šaltu vandeniu, kelis kartus judindami stūmoklį aukštyn ir žemyn, kad paimtumėte ir išstumtumėte vandenį, neatskirdami dviejų komponentų (8 pav.).
- Buteliuką, geriamąjį švirkštą ir informacinį lapelį laikykite dėžutėje.



Gydymo trukmė:
- Keppra skiriama ilgalaikiam gydymui. Vartokite Keppra tiek, kiek nurodė Jūsų gydytojas.
- Nenutraukite gydymo, prieš tai nepasitarę su gydytoju, nes tai gali paskatinti traukulių atsiradimą.

Ką daryti pavartojus per didelę Keppra dozę?
Keppra perdozavimo nepageidaujami šalutiniai poveikiai yra mieguistumas, susijaudinimas, agresija, sumažėjęs budrumas, kvėpavimo slopinimas ir koma.
Jei išgėrėte daugiau Keppra nei turėtumėte, susisiekite su savo gydytoju. Jūsų gydytojas paskirs tinkamiausią įmanomą perdozavimo gydymą.

Pamiršus pavartoti Keppra
Jei pamiršote išgerti vieną ar daugiau dozių, susisiekite su savo gydytoju.
Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Nustojus vartoti Keppra
Liautis gydyti Keppra būtina palaipsniui, siekiant išvengti priepuolių padažnėjimo. Jeigu gydytojas nutars, kad Jus gydyti Keppra reikia liautis, jis/ji Jus informuos kaip pamažu baigti gydytis Keppra.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Nedelsdami pasakykite gydytojui arba vykite į artimiausią greitosios pagalbos skyrių, jeigu pasireiškė:

- silpnumas, apsvaigimas ar galvos svaigimas arba sunkumas kvėpuoti, nes tai gali būti sunkios alerginės (anafilaksinės) reakcijos požymiai
- veido, lūpų, liežuvio ir gerklės tinimas (Kvinkės edema)
- į gripą panašūs simptomai ir bėrimas ant veido, pereinantis į užsitęsusį bėrimą su aukšta temperatūra, padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas kraujyje ir padidėjęs tam tikrų baltųjų kraujo ląstelių kiekis (eozinofilija), padidėję limfmazgiai ir apimti kiti kūno organai (reakcija į vaistą, pasireiškianti eozinofilija ir sisteminiais simptomais [DRESS])
- simptomai, tokie kaip sumažėjęs šlapimo kiekis, nuovargis, pykinimas, vėmimas, sumišimas ir kojų, kulkšnių ar pėdų tinimas, nes tai gali būti staigaus inkstų funkcijos susilpnėjimo požymis
- odos bėrimas, kuris gali būti pūslinis, atrodyti panašus į taikinius (su tamsiais taškeliais centre, apsuptais šviesesniu apvadu ir tamsiu žiedu) (*daugiaformė eritema*)
- išplitęs bėrimas su pūslėmis ir besilupančia oda, ypač aplink burną, nosį, akis ir lyties organus (*Stivenso ir Džonsono sindromas*)
- sunkesnė forma, sukelianti odos lupimąsi didesniame nei 30% kūno paviršiaus plote (*toksinė epidermio nekrolizė*)
- sunkių psichikos pokyčių požymiai ar jei kas nors iš aplinkinių pastebi sumišimo, somnolencijos (mieguistumo), amnezijos (atminties netekimo), atminties pablogėjimo (užmaršumo), nenormalaus elgesio požymių ar kitų neurologinių požymių, įskaitant nevalingus ir nekontroliuojamus judesius. Tai gali būti encefalopatijos simptomai.

Dažniausiai pranešti šalutiniai poveikiai yra nazofaringitas, somnolencija (mieguistumas), galvos skausmas, nuovargis ir galvos svaigimas. Kai kurie iš šalutinių poveikių, pvz., mieguistumas, nuovargis ir galvos sukimasis, gali dažniau pasireikšti pradėjus gydyti arba padidinus dozę. Tačiau šie reiškiniai turėtų laikui bėgant sumažėti.

Labai dažni: gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių
- nazofaringitas;
- somnolencija (mieguistumas), galvos skausmas.

Dažni: gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 žmonių
- anoreksija (apetito netekimas);
- depresija, priešiškumas arba agresija, nerimas, nemiga, nervingumas arba irzlumas;
- traukuliai, pusiausvyros sutrikimas, galvos svaigimas (netvirtumo pojūtis), letargija (energijos ir entuziazmo trūkumas), tremoras (nevalingas drebulys);
- vertigo (sukimosi pojūtis);
- kosulys;
- pilvo skausmas, viduriavimas, dispepsija (nevirškinimas), vėmimas, pykinimas;
- bėrimas;
- astenija (nuovargis).

Nedažni: gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 100 žmonių
- sumažėjęs trombocitų skaičius, sumažėjęs baltųjų kraujo ląstelių skaičius;
- kūno svorio netekimas, kūno svorio padidėjimas;
- bandymas žudytis ir mintys apie savižudybę,psichikos sutrikimas, nenormalus elgesys, haliucinacijos, pyktis, sumišimas, panikos priepuolis, emocinis nepastovumas/nuotaikos svyravimai, susijaudinimas;
- amnezija (atminties netekimas), atminties pablogėjimas (užmaršumas), sutrikusi koordinacija/ataksija (nesuderinti judesiai), parestezija (dilgčiojimas), dėmesio sutrikimas (koncentracijos netekimas);
- diplopija (dvejinimasis akyse), neryškus matymas;
- padidėję/pakitę kepenų funkcijos tyrimo rezultatai;
- nuplikimas, egzema, niežulys;

- raumenų silpnumas, mialgija (raumenų skausmas);
- susižeidimas.

Reti: gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 1 000 žmonių
- infekcija;
- visų tipų kraujo ląstelių skaičiaus sumažėjimas;
- sunkios alerginės reakcijos (vadinamasis DRESS sindromas, anafilaksinė reakcija [sunki ir reikšminga alerginė reakcija], Kvinkės edema [veido, lūpų, liežuvio ir gerklės tinimas]);
- natrio koncentracijos kraujyje sumažėjimas;
- savižudybės, asmenybės sutrikimai (elgesio problemos), pakitęs mąstymas (lėtas mąstymas, gebėjimo koncentruotis stoka);
- kliedesiai;
- encefalopatija (išsamų simptomų aprašymą rasite poskyryje „Nedelsdami pasakykite gydytojui“);
- priepuoliai gali pasunkėti arba tapti dažnesni;
- nekontroliuojami raumenų spazmai, apimantys galvą, liemenį ir galūnes, sunkumas kontroliuoti judesius, hiperkinezija (padidėjęs aktyvumas);
- širdies ritmo pakitimas (elektrokardiogramoje);
- pankreatitas;
- kepenų nepakankamumas, hepatitas;
- staigus inkstų funkcijos susilpnėjimas;
- odos bėrimas, kuris gali būti pūslinis, atrodyti panašus į taikinius (su tamsiais taškeliais centre, apsuptais šviesesniu apvadu ir tamsiu žiedu) (*daugiaformė eritema*), išplitęs bėrimas su pūslėmis ir besilupančia oda, ypač aplink burną, nosį, akis ir lyties organus (*Stivenso ir Džonsono sindromas*), ir sunkesnė forma, sukelianti odos lupimąsi didesniame nei 30% kūno paviršiaus plote (*toksinė epidermio nekrolizė*);
- rabdomiolizė (raumenų audinio irimas) ir susijęs kreatinfosfokinazės aktyvumo padidėjimas kraujyje. Paplitimas reikšmingai didesnis japonams pacientams, lyginant su ne japonais pacientais;
- šlubavimas arba sunkumas vaikščioti;
- karščiavimo, raumenų sąstingio, nepastovaus kraujospūdžio ir širdies susitraukimų dažnio, sumišimo, žemo sąmonės lygio derinys (tai gali būti sutrikimo, vadinamo *piktybiniu neurolepsiniu sindromu*, požymiai). Paplitimas reikšmingai didesnis japonams pacientams, lyginant su ne japonais pacientais.

Labai reti: gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 000 žmonių
- pasikartojančios nepageidaujamos mintys arba pojūčiai arba stiprus noras kažką daryti vėl ir vėl (obsesinis kompulsinis sutrikimas).

Pranešimas apie šalutinį poveikį
Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Keppra

Šį vaistą kaikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant kartono dėžutės ir buteliuko po „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima.
Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.
Nevartokite praėjus 7 mėnesiams nuo buteliuko pirmojo atidarymo.

Laikyti gamintojo buteliuke, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Keppra sudėtis
Veiklioji medžiaga yra levetiracetamas. Kiekviename ml yra 100 mg levetiracetamo.

Pagalbinės medžiagos yra: natrio citratas, citrinų rūgšties monohidratas, metilo parahidroksibenzoatas (E218), propilo parahidroksibenzoatas (E216), amonio glicirizatas, glicerolis (E422), skystasis maltitolis (E965), acesulfamo kalio druska (E950), vynuogių skonio medžiaga, išgrynintas vanduo.

Keppra išvaizda ir kiekis pakuotėje
Keppra 100 mg/ml geriamasis tirpalas yra skaidrus skystis.
Keppra 300 ml stikliniai buteliukai (4 metų ir vyresniems vaikams, paaugliams ir suaugusiems) yra supakuoti į kartono dėžutes, kuriose yra 10 ml geriamasis švirkštas (sugraduotas kas 0,25 ml) ir švirkšto adapteris.
Keppra 150 ml stikliniai buteliukai (kūdikiams ir mažiems vaikams nuo 6 mėn. ir jaunesniems nei 4 metų amžiaus) yra supakuoti į kartono dėžutes, kuriose yra 5 ml geriamasis švirkštas (sugraduotas kas 0,1 ml nuo 0,3 ml iki 5 ml ir kas 0,25 ml nuo 0,25 ml iki 5 ml) ir švirkšto adapteris.
Keppra 150 ml stikliniai buteliukai (1 mėn. ir jaunesniems kaip 6 mėn. kūdikiams) yra supakuoti į kartono dėžutes, kuriose yra 1 ml geriamasis švirkštas (sugraduotas kas 0,05 ml) ir švirkšto adapteris.

Registruotojas
UCB Pharma SA, Allée de la Recherche 60, B-1070 Brussels, Belgija.
Gamintojas
NextPharma SAS, 17 Route de Meulan, F-78520 Limay, Prancūzija.
arba UCB Pharma SA, Chemin du Foriest, B-1420 Braine-l'Alleud, Belgija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

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

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

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

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

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

Lietuva
UAB Medfiles
Tel: +370 5 246 16 40

Luxembourg/Luxemburg
UCB Pharma SA/NV
Tél/Tel: + 32 / (0)2 559 92 00

Magyarország
UCB Magyarország Kft.
Tel.: + 36-(1) 391 0060

Malta
Pharmasud Ltd.
Tel: + 356 / 21 37 64 36

Nederland
UCB Pharma B.V.
Tel: + 31 / (0)76-573 11 40

Eesti
OÜ Medfiles
Tel: +372 730 5415

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

España
UCB Pharma, S.A.
Tel: + 34 / 91 570 34 44

France
UCB Pharma S.A.
Tél: + 33 / (0)1 47 29 44 35

Hrvatska
Medis Adria d.o.o.
Tel: +385 (0) 1 230 34 46

Ireland
UCB (Pharma) Ireland Ltd.
Tel: + 353 / (0)1-46 37 395

Ísland
Vistor hf.
Tel: + 354 535 7000

Italia
UCB Pharma S.p.A.
Tel: + 39 / 02 300 791

Κύπρος
Lifepharma (Z.A.M.) Ltd
Τηλ: + 357 22 34 74 40

Latvija
Medfiles SIA
Tel: +371 67 370 250

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

Österreich
UCB Pharma GmbH
Tel: + 43 (0)1 291 80 00

Polska
UCB Pharma Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 696 99 20

Portugal
UCB Pharma (Produtos Farmacêuticos), Lda
Tel: + 351 / 21 302 5300

România
UCB Pharma Romania S.R.L.
Tel: + 40 21 300 29 04

Slovenija
Medis, d.o.o.
Tel: + 386 1 589 69 00

Slovenská republika
UCB s.r.o., organizačná zložka
Tel: + 421 (0) 2 5920 2020

Suomi/Finland
UCB Pharma Oy Finland
Puh/Tel: +358 9 2514 4221

Sverige
UCB Nordic A/S
Tel: + 46 / (0) 40 29 49 00

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje https://www.ema.europa.eu.

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Keppra 100 mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui
Levetiracetamas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš Jums ar Jūsų vaikui pradedant vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.
- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?
1. Kas yra Keppra ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Keppra
3. Kaip vartoti Keppra
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kai laikyti Keppra
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Keppra ir kam jis vartojamas

Levetiracetamas yra vaistas nuo epilepsijos (vaistas epilepsijos priepuoliams gydyti).

Keppra skiriamas:
- monoterapijai gydant tam tikrą epilepsijos formą, vyresniems nei 16 metų, kuriems naujai diagnozuota epilepsija. Epilepsija – tai būklė, kai pacientams būna pasikartojantys traukulių priepuoliai. Levetiracetamas vartojamas, esant epilepsijos formai, kada priepuolis iš pradžių paveikia tiktai vieną smegenų pusę, bet po to gali išplisti didesniame plote į abi smegenų puses (daliniai traukuliai su antrine generalizacija arba be jos). Levetiracetamą Jums gydytojas paskyrė siekdamas sumažinti priepuolių skaičių.
- papildomam gydymui su kitais vaistais nuo epilepsijos:
  - gydant židininiams priepuoliams su antrine generalizacija ar be jos, suaugusiesiems, paaugliams, vaikams nuo 4 metų amžiaus
  - miokloniniams traukuliams (trumpalaikiams staigiems raumenų ar raumenų grupių trūkčiojimams), suaugusiesiems ir paaugliams nuo 12 metų amžiaus su juveniline mioklonine epilepsija
  - pirminiams generalizuotiems toniniams-kloniniams traukuliams (stipriems priepuoliams, kurių metu prarandama sąmonė), suaugusiesiems ir paaugliams nuo 12 metų amžiaus, sergantiems idiopatine generalizuota epilepsija (manoma, kad ji turi genetinę priežastį).

Keppra koncentratas infuziniam tirpalui yra alternatyvi vaisto forma pacientams, kai jie laikinai negali vaisto gerti.

2. Kas žinotina prieš vartojant Keppra

Keppra vartoti draudžiama
- Jeigu yra alergija levetiracetamui, pirolidono dariniams arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės
Pasitarkite su gydytoju, prieš pradėdami vartoti Keppra

- Jeigu Jūsų inkstų veikla sutrikusi, laikykitės savo gydytojo nurodymų. Jis/ji nuspręs, ar reikia patikslinti vaisto dozę.
- Jeigu pastebėjote savo vaiko sulėtėjusį augimą arba netikėtą brendimą, pasakykite gydytojui.
- Nedaugelis žmonių, kurie buvo gydomi antiepilepsiniais vaistais, tokiais kaip Keppra turėjo minčių apie savęs žalojimą arba savižudybę. Jeigu Jums yra bet kokie depresijos simptomai ir (arba) kyla mintys apie savižudybę, pasakykite gydytojui.

Jei Jūsų šeimoje ar ligos istorijoje yra buvę nereguliaraus širdies ritmo (matomo elektrokardiogramoje) atvejų arba jei sergate liga ir (arba) Jums skirtas gydymas, dėl kurio esate linkę į nereguliarų širdies ritmą ar druskų pusiausvyros sutrikimus.

Pasakykite gydytojui arba vaistininkui, jeigu kuris nors iš išvardytų šalutinių reiškinių tampa sunkus arba trunka ilgiau nei kelias dienas:
- Nenormalios mintys, dirglumas ar agresyvesnė reakcija nei įprastai arba jeigu Jūs ar Jūsų šeima ir draugai pastebite svarbių nuotaikos ar elgesio pokyčių.
- Epilepsijos pasunkėjimas:
  Retais atvejais Jūsų priepuoliai gali pasunkėti arba tapti dažnesni, daugiausiai tai įvyksta per pirmąjį mėnesį nuo gydymo pradžios ar padidinus dozę.
  Sergant labai reta ankstyvosios epilepsijos forma (su SCN8A mutacijomis susijusia epilepsija), kuri sukelia įvairių tipų priepuolius ir įgūdžių netekimą, galite pastebėti, kad gydymo metu priepuoliai išlieka arba pasunkėja.

Jei vartojant Keppra Jums pasireiškė kuris nors iš šių naujų simptomų, kuo greičiau kreipkitės į gydytoją.

Vaikams ir paaugliams
- Keppra nėra skirtas monoterapijai gydyti vaikams ir paaugliams, jaunesniems kaip 16 metų.

Kiti vaistai ir Keppra
Jeigu vartojate arba neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Nevartokite makrogolio (vaisto vartojamo laisvinti vidurius) vieną valandą prieš ir vieną po levetiracetamo vartojimo, nes gali sumažėti vaisto poveikis.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis
Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia, arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą, pasitarkite su gydytoju. Levetiracetamą nėštumo metu galima vartoti tik jeigu gydytojas, atidžiai įvertinęs, mano, jog tai reikalinga.
Nenutraukite gydymo iš pradžių neaptarusi to su gydytoju.
Apsigimimų pavojaus Jūsų vaisiui visiškai atmesti negalima.
Jei vartojate Keppra, žindyti nerekomenduojama.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas
Jei vairuojate ar dirbate kokiais nors įrankiais ar mechanizmais, būkite atsargūs, nes vaistas gali sukelti mieguistumą. Šis poveikis gali būti stipresnis, kai vaisto pradedama vartoti arba padidinama jo dozė. Negalite vairuoti arba valdyti mechanizmų kol neįsitikinsite, kad šie gebėjimai nėra sutrikę.

Keppra sudėtyje yra natrio
Vienoje maksimalioje vienkartinėje Keppra koncentrato dozėje yra 2,5 mmol (arba 57 mg) natrio (flakone yra 0,8 mmol (arba 19 mg) natrio). Būtina atsižvelgti, jei kontroliuojamas natrio kiekis maiste.

3. Kaip vartoti Keppra

Gydytojas arba slaugytoja Jums suleis Keppra į veną.

Keppra reikia vartoti 2 kartus per parą, vieną kartą ryte ir vieną kartą vakare, kiekvieną parą maždaug tuo pačiu metu.

Leidžiamoji vaisto forma pakeičia geriamąją vaisto formą. Jūs galite pereiti nuo vaisto vartojimo geriant prie leidimo iš karto, be dozės adaptacijos. Jūsų paros dozės ir vartojimo dažnumas nesikeičia.

Papildomas gydymas ir monoterapija (nuo 16 metų amžiaus)

Suaugusiesiems (≥18 metų) (ir paaugliams (nuo 12 iki 17 metų amžiaus), kurių svoris 50 kg ir didesnis:
Rekomenduojamoji dozė: nuo 1 000 mg iki 3 000 mg kiekvieną parą.
Pirmą kartą pradėjus vartoti Keppra, Jūsų gydytojas paskirs 2 savaites **mažesnę dozę,** prieš paskirdamas mažiausią paros dozę.

Dozė vaikams (nuo 4 iki 11 metų amžiaus) ir paaugliams (nuo 12 iki 17 metų amžiaus), kurių kūno svoris mažesnis nei 50 kg:
Rekomenduojamoji dozė: nuo 20 mg/kg kūno svorio iki 60 mg/kg kūno svorio kiekvieną parą.

Vartojimo metodas ir būdas:
Keppra skirtas leisti į veną.
Rekomenduojama dozė turi būti skiedžiama mažiausiai 100 ml tinkamo skiediklio ir lėtai, ilgiau kaip 15 min.leidžiama į veną.
Gydytojams ir slaugytojams detali informacija apie tikslų Keppra vartojimą pateikiama 6 skyriuje.

Gydymo trukmė
- Apie levotiracetamo leidimą į veną ilgiau kaip 4 dienas patyrimo nesukaupta.

Nustojus vartoti Keppra
Kaip ir gydant kitais vaistais nuo epilepsijos, liautis gydyti Keppra būtina iš lėto, siekiant išvengti priepuolių padažnėjimo. Jeigu gydytojas nutars, kad Jus gydyti Keppra reikia liautis, jis/ji Jus informuos kaip pamažu baigti gydytis Keppra.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Nedelsdami pasakykite gydytojui arba vykite į artimiausią greitosios pagalbos skyrių, jeigu pasireiškė:

- silpnumas, apsvaigimas ar galvos svaigimas arba sunkumas kvėpuoti, nes tai gali būti sunkios alerginės (anafilaksinės) reakcijos požymiai
- veido, lūpų, liežuvio ir gerklės tinimas (Kvinkės edema)
- į gripą panašūs simptomai ir bėrimas ant veido, pereinantis į užsitęsusį bėrimą su aukšta temperatūra, padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas kraujyje ir padidėjęs tam tikrų baltųjų kraujo ląstelių kiekis (eozinofilija), padidėję limfmazgiai ir apimti kiti kūno organai (reakcija į vaistą, pasireiškianti eozinofilija ir sisteminiais simptomais [DRESS])
- simptomai, tokie kaip sumažėjęs šlapimo kiekis, nuovargis, pykinimas, vėmimas, sumišimas ir kojų, kulkšnių ar pėdų tinimas, nes tai gali būti staigaus inkstų funkcijos susilpnėjimo požymis

- odos bėrimas, kuris gali būti pūslinis, atrodyti panašus į taikinius (su tamsiais taškeliais centre, apsuptais šviesesniu apvadu ir tamsiu žiedu) (*daugiaformė eritema*)
- išplitęs bėrimas su pūslėmis ir besilupančia oda, ypač aplink burną, nosį, akis ir lyties organus (*Stivenso ir Džonsono sindromas*)
- sunkesnė forma, sukelianti odos lupimąsi didesniame nei 30% kūno paviršiaus plote (*toksinė epidermio nekrolizė*)
- sunkių psichikos pokyčių požymiai ar jei kas nors iš aplinkinių pastebi sumišimo, somnolencijos (mieguistumo), amnezijos (atminties netekimo), atminties pablogėjimo (užmaršumo), nenormalaus elgesio požymių ar kitų neurologinių požymių, įskaitant nevalingus ir nekontroliuojamus judesius. Tai gali būti encefalopatijos simptomai.

Dažniausiai pranešti šalutiniai poveikiai yra nazofaringitas, somnolencija (mieguistumas), galvos skausmas, nuovargis ir galvos svaigimas. Kai kurie iš šalutinių poveikių, pvz., mieguistumas, nuovargis ir galvos sukimasis, gali dažniau pasireikšti pradėjus gydyti arba padidinus dozę. Tačiau šie reiškiniai turėtų laikui bėgant sumažėti.

Labai dažni: gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių
- nazofaringitas;
- somnolencija (mieguistumas), galvos skausmas.

Dažni: gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 žmonių
- anoreksija (apetito netekimas);
- depresija, priešiškumas arba agresija, nerimas, nemiga, nervingumas arba irzlumas;
- traukuliai, pusiausvyros sutrikimas, galvos svaigimas (netvirtumo pojūtis), letargija (letargija (energijos ir entuziazmo trūkumas), tremoras (nevalingas drebulys);
- vertigo (sukimosi pojūtis);
- kosulys;
- pilvo skausmas, viduriavimas, dispepsija (nevirškinimas), vėmimas, pykinimas;
- bėrimas;
- astenija (nuovargis).

Nedažni: gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 100 žmonių
- sumažėjęs trombocitų skaičius, sumažėjęs baltųjų kraujo ląstelių skaičius;
- kūno svorio netekimas, kūno svorio padidėjimas;
- bandymas žudytis ir mintys apie savižudybę, psichikos sutrikimas, nenormalus elgesys, haliucinacijos, pyktis, sumišimas, panikos priepuolis, emocinis nepastovumas/nuotaikos svyravimai, susijaudinimas;
- amnezija (atminties netekimas), atminties pablogėjimas (užmaršumas), sutrikusi koordinacija/ataksija (nesuderinti judesiai), parestezija (dilgčiojimas), dėmesio sutrikimas (koncentracijos netekimas);
- diplopija (dvejinimasis akyse), neryškus matymas;
- padidėję/pakitę kepenų funkcijos tyrimo rezultatai;
- nuplikimas, egzema, niežulys;
- raumenų silpnumas, mialgija (raumenų skausmas);
- susižeidimas.

Reti: gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 1 000 žmonių
- infekcija;
- visų tipų kraujo ląstelių skaičiaus sumažėjimas;
- sunkios alerginės reakcijos (vadinamasis DRESS sindromas, anafilaksinė reakcija [sunki ir reikšminga alerginė reakcija], Kvinkės edema [veido, lūpų, liežuvio ir gerklės tinimas]);
- natrio koncentracijos kraujyje sumažėjimas;
- savižudybės, asmenybės sutrikimai (elgesio problemos), pakitęs mąstymas (lėtas mąstymas, gebėjimo koncentruotis stoka);
- kliedesiai;

- encefalopatija (išsamų simptomų aprašymą rasite poskyryje „Nedelsdami pasakykite gydytojui“);
- priepuoliai gali pasunkėti arba tapti dažnesni;
- nekontroliuojami raumenų spazmai, apimantys galvą, liemenį ir galūnes, sunkumas kontroliuoti judesius, hiperkinezija (padidėjęs aktyvumas);
- širdies ritmo pakitimas (elektrokardiogramoje);
- pankreatitas;
- kepenų nepakankamumas, hepatitas;
- staigus inkstų funkcijos susilpnėjimas;
- odos bėrimas, kuris gali būti pūslinis, atrodyti panašus į taikinius (su tamsiais taškeliais centre, apsuptais šviesesniu apvadu ir tamsiu žiedu) (*daugiaformė eritema*), išplitęs bėrimas su pūslėmis ir besilupančia oda, ypač aplink burną, nosį, akis ir lyties organus (*Stivenso ir Džonsono sindromas*), ir sunkesnė forma, sukelianti odos lupimąsi didesniame nei 30% kūno paviršiaus plote (*toksinė epidermio nekrolizė*);
- rabdomiolizė (raumenų audinio irimas) ir susijęs kreatinfosfokinazės aktyvumo padidėjimas kraujyje. Paplitimas reikšmingai didesnis japonams pacientams, lyginant su ne japonais pacientais;
- šlubavimas arba sunkumas vaikščioti;
- karščiavimo, raumenų sąstingio, nepastovaus kraujospūdžio ir širdies susitraukimų dažnio, sumišimo, žemo sąmonės lygio derinys (tai gali būti sutrikimo, vadinamo *piktybiniu neurolepsiniu sindromu*, požymiai). Paplitimas reikšmingai didesnis japonams pacientams, lyginant su ne japonais pacientais.

Labai reti: gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 000 žmonių
- pasikartojančios nepageidaujamos mintys arba pojūčiai arba stiprus noras kažką daryti vėl ir vėl (obsesinis kompulsinis sutrikimas).

Pranešimas apie šalutinį poveikį
Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Keppra

Šis vaistas laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant kartono dėžutės po „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus ir flakono po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima.
Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Keppra sudėtis
Veiklioji medžiaga yra levetiracetamas. Kiekviename ml yra 100 mg levetiracetamo.
Pagalbinės medžiagos yra: natrio acetatas, ledinė acto rūgštis, natrio chloridas, injekcinis vanduo.

Keppra išvaizda ir kiekis pakuotėje
Keppra koncentratas infuziniam tirpalui (sterilus koncentratas) yra skaidrus, bespalvis, skystis.
Keppra koncentratas infuziniam tirpalui tiekiamas, kartono dėžutėje, kurioje yra 10 flakonų po 5 ml.

Registruotojas
UCB Pharma SA, Allée de la Recherche 60, B-1070 Brussels, Belgija.

Gamintojas
UCB Pharma SA, Chemin du Foriest, B-1420 Braine-l'Alleud, Belgija
arba Aesica Pharmaceuticals S.r.l., Via Praglia 15, I-10044 Pianezza, Italija.

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

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

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

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

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

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

Eesti
OÜ Medfiles
Tel: +372 730 5415

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

España
UCB Pharma, S.A.
Tel: + 34 / 91 570 34 44

France
UCB Pharma S.A.
Tél: + 33 / (0)1 47 29 44 35

Hrvatska
Medis Adria d.o.o.
Tel: +385 (0) 1 230 34 46

Ireland
UCB (Pharma) Ireland Ltd.
Tel: + 353 / (0)1-46 37 395

Ísland
Vistor hf.
Tel: + 354 535 7000

Lietuva
UAB Medfiles
Tel: +370 5 246 16 40

Luxembourg/Luxemburg
UCB Pharma SA/NV
Tél/Tel: + 32 / (0)2 559 92 00

Magyarország
UCB Magyarország Kft.
Tel.: + 36-(1) 391 0060

Malta
Pharmasud Ltd.
Tel: + 356 / 21 37 64 36

Nederland
UCB Pharma B.V.
Tel: + 31 / (0)76-573 11 40

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

Österreich
UCB Pharma GmbH
Tel: + 43 (0)1 291 80 00

Polska
UCB Pharma Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 696 99 20

Portugal
UCB Pharma (Produtos Farmacêuticos), Lda
Tel: + 351 / 21 302 5300

România
UCB Pharma Romania S.R.L.
Tel: + 40 21 300 29 04

Slovenija
Medis, d.o.o.
Tel: + 386 1 589 69 00

Slovenská republika
UCB s.r.o., organizačná zložka
Tel: + 421 (0) 2 5920 2020

Italia
UCB Pharma S.p.A.
Tel: + 39 / 02 300 791

Suomi/Finland
UCB Pharma Oy Finland
Puh/Tel: +358 9 2514 4221

Κύπρος
Lifepharma (Z.A.M.) Ltd
Τηλ: + 357 22 34 74 40

Sverige
UCB Nordic A/S
Tel: + 46 / (0) 40 29 49 00

Latvija
Medfiles SIA
Tel: +371 67 370 250

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje https://www.ema.europa.eu.

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams:
Nurodymai, kaip taisyklingai vartoti Keppra, pateikti 3 skyriuje.

Viename Keppra koncentrato flakone yra 500 mg levetiracetamo (5 ml koncentrato po 100 mg/ml). 1 lentelėje nurodyta Keppra koncentrato paruošimo tvarka norint pasiekti reikiamą 500 mg, 1 000 mg, 2 000 mg arba 3 000 mg paros dozę, padalytą į dvi dalis.

1 lentelė. Keppra koncentrato paruošimo ir vartojimo tvarka

Dozė	Reikiamas koncentrato tūris	Skiediklio tūris	Infuzijos trukmė	Vartojimo dažnis	Paros dozė
250 mg	2,5 ml (pusė 5 ml flakono)	100 ml	15 minučių	2 kartus per parą	500 mg/parą
500 mg	5 ml (vienas 5 ml flakonas)	100 ml	15 minučių	2 kartus per parą	1 000 mg/parą
1 000 mg	10 ml (du 5 ml flakonai)	100 ml	15 minučių	2 kartus per parą	2 000 mg/parą
1 500 mg	15 ml (trys 5 ml flakonai)	100 ml	15 minučių	2 kartus per parą	3 000 mg/parą

Šis preparatas skirtas vienkartiniam vartojimui, nesuvartotą kiekį reikia sunaikinti.

Tinkamumo laikas atskiedus: mikrobiologiniu požiūriu atskiestas vaistas turi būti vartojamas nedelsiant. Nesuvartojus iš karto, už vaisto laikymo laiką ir sąlygas atsako vartotojas; atskiesto vaisto, esant kontroliuojamoms ir patikimoms aseptinėms sąlygoms, 2-8º C temperatūrai, negalima laikyti ilgiau kaip 24 val.

Nustatyta, kad Keppra koncentratas yra fizinėmis savybėmis suderinamas ir chemiškai stabilus mažiausiai 24 val., kai sumaišomas su žemiau išvardytas skiedikliais ir laikomas PVC maišeliuose kontroliuojamoje kambario 15-25º C temperatūroje.
Skiedikliai:
- 9 mg/ml (0,9%) natrio chlorido injekcinis tirpalas
- Ringerio laktato injekcinis tirpalas
- 50 mg/ml (5%) gliukozės injekcinis tirpalas