

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Keppra 250 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra apvalkotā tablete satur 250 mg levetiracetāma (levetiracetam).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete.

Zilas, 13 mm, iegarenas, ar dalījuma līniju un ar vienā pusē iespiestu kodu “ucb” un “250”.

Dalījuma līnija paredzēta tikai tabletes salaušanai, lai atvieglotu tās norīšanu, nevis tabletes dalīšanu vienādās devās.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Keppra indicēts monoterapijā parciālu krampju ar sekundāru ģeneralizāciju vai bez tās ārstēšanai pieaugušajiem un pusaudžiem no 16 gadu vecuma ar pirmreizēji diagnosticētu epilepsiju.

Keppra indicēts papildterapijai šādos gadījumos:

- parciālu krampju ar sekundāru ģeneralizāciju vai bez tās ārstēšanai ar epilepsiju slimiem pieaugušajiem, pusaudžiem, bērniem un zīdaiņiem no 1 mēneša vecuma;
- mioklonisku krampju ārstēšanai pieaugušajiem un pusaudžiem no 12 gadu vecuma ar juvenīlo mioklonisko epilepsiju;
- primāru ģeneralizētu toniski klonisku krampju ārstēšanā pieaugušajiem un idiopātiskas ģeneralizētas epilepsijas ārstēšanai pusaudžiem no 12 gadu vecuma.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Parciālie krampji

Ieteicamā deva monoterapijai (no 16 gadu vecuma) un papildterapijai ir tāda pati; kā aprakstīts turpmāk.

Visas indikācijas

Pieaugušie (≥ 18 g.v.) un pusaudži (12–17 g.v.), kuru ķermeņa masa ir 50 kg vai vairāk

Terapeitiskā sākuma deva ir 500 mg divas reizes dienā. Šo devu var sākt lietot pirmajā ārstēšanas dienā. Tomēr, pamatojoties uz ārsta novērtējumu par lēkmju samazināšanos salīdzinājumā ar iespējamām blakusparādībām, var dot mazāku sākuma devu 250 mg divas reizes dienā. Pēc divām nedēļām to var palielināt līdz 500 mg divas reizes dienā.

Atkarībā no klīniskās atbildreakcijas un panesamības dienas devu var palielināt līdz 1500 mg divas reizes dienā. Devu drīkst palielināt vai samazināt par 250 mg vai 500 mg divas reizes dienā ik pēc 2 – 4 nedēļām.

Pusaudži (12–17 g.v.), kuru ķermeņa masa ir mazāka par 50 kg, un bērni no 1 mēneša vecuma

Ārstam ir jānozīmē vispiemērotākā zāļu forma, iepakojums un stiprums atbilstoši pacienta ķermeņa masai, vecumam, un nepieciešamajai devai. Devas pielāgošanu, pamatojoties uz ķermeņa masu, skatīt sadaļā *Pediatriskā populācija*.

Pārtraukšana

Ja levetiracetāma lietošana jāpārtrauc, tad ieteicams to darīt pakāpeniski (piemēram, pieaugušiem un pusaudžiem, kuru ķermeņa masa ir lielāka par 50 kg: devu samazināt pa 500 mg divas reizes dienā ik pēc divām līdz četrām nedēļām; zīdaiņiem, vecākiem par 6 mēnešiem, bērniem un pusaudžiem, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 50 kg: devu samazināt par ne vairāk kā 10 mg/kg divas reizes dienā ik pēc divām nedēļām; zīdaiņiem (jaunākiem par 6 mēnešiem): devu samazināt par ne vairāk kā 7 mg/kg divas reizes dienā ik pēc divām nedēļām).

Īpašas pacientu grupas

Gados vecākiem pacientiem (pēc 65 g.v.)

Devu ieteicams pielāgot gados vecākiem pacientiem ar nieru darbības traucējumiem (skatīt “Nieru darbības traucējumi” turpmāk).

Nieru darbības traucējumi

Dienas deva jāizvēlas individuāli atkarībā no nieru darbības.

Pieaugušajiem pacientiem skatīt tabulu turpmāk un pielāgojiet devu kā norādīts. Lai izmantotu šo dozēšanas tabulu, jānosaka pacienta kreatinīna klīrenss (KL_{kr}) ml/min. KL_{kr} ml/min var noteikt pēc seruma kreatinīna (mg/dl) raksturlieluma, pieaugušajiem un pusaudžiem, kuru ķermeņa masa ir 50 kg vai vairāk, ar šādu formulu:

$$KL_{kr} \text{ (ml/min)} = \frac{[140 - \text{vecums (gadi)}] \times \text{masa (kg)}}{72 \times \text{seruma kreatinīns (mg/dl)}} \quad (\times 0,85 \text{ sievietēm})$$

Tad KL_{kr} tiek pielāgots ķermeņa izmēriem (ĶI) sekojoši:

$$KL_{kr} \text{ (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = \frac{KL_{kr} \text{ (ml/min)}}{\text{Personas } \text{ĶI (m}^2\text{)}} \times 1,73$$

Devas korekcijas pieaugušiem un pusaudžu vecuma pacientiem, kuru ķermeņa masa ir lielāka par 50 kg, ar nieru darbības traucējumiem:

Grupa	Kreatinīna klīrenss (ml/min/1,73 m ²)	Deva un lietošanas biežums
Normāli	≥ 80	500 – 1500 mg divas reizes dienā
Viegli	50–79	500 – 1000 mg divas reizes dienā
Vidēji smagi	30–49	250 – 750 mg divas reizes dienā
Smagi	< 30	250 – 500 mg divas reizes dienā
Pacienti ar terminālu nieru slimību, kam tiek veikta dialīze ⁽¹⁾	-	500 – 1000 mg vienu reizi dienā ⁽²⁾

⁽¹⁾ Pirmā ārstēšanas dienā ar levetiracetāmu ieteicama 750 mg piesātinošā deva.

⁽²⁾ Pēc dialīzes seansa ieteicama 250 – 500 mg papilddeva.

Bērniem, kam ir nieru darbības traucējumi, levetiracetāma deva jāpielāgo atbilstoši nieru funkcijām, jo levetiracetāma klīrenss ir saistīts ar nieru darbību. Šo ieteikumu pamato pētījums, kurā tika iesaistīti pieauguši pacienti ar nieru darbības traucējumiem.

KL_{kr} ml/min/1,73 m² var noteikt pēc seruma kreatinīna (mg/dl) raksturlieluma, pusaudžiem, bērniem un zīdaiņiem, lietojot šādu formulu (Schwartz formula):

$$KL_{kr} \text{ (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = \frac{\text{Augums (cm)} \times ks}{\text{Seruma Kreatinīns (mg/dl)}}$$

$ks=0,45$ laikā dzimušajiem bērniem līdz 1 gada vecumam; $ks=0,55$ bērniem līdz 13 gadiem un pusaudžu meitenēm; $ks=0,7$ pusaudžu zēniem.

Devas korekcijas zīdaiņiem, bērniem un pusaudžu vecuma pacientiem, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 50 kg, ar nieru darbības traucējumiem:

Grupa	Kreatinīna klīrenss (ml/min/1,73 m ²)	Deva un lietošanas biežums ⁽¹⁾	
		Zīdaiņi no 1 mēneša un jaunāki par 6 mēnešiem	Zīdaiņi no 6 līdz 23 mēnešiem, bērni un pusaudži, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 50 kg
Normāli	≥ 80	7 – 21 mg/kg (0,07 - 0,21 ml/kg) divas reizes dienā	10 – 30 mg/kg (0,10 – 0,30 ml/kg) divas reizes dienā
Viegli	50–79	7 – 14 mg/kg (0,07 - 0,14 ml/kg) divas reizes dienā	10 – 20 mg/kg (0,10 – 0,20 ml/kg) divas reizes dienā
Vidēji smagi	30–49	3,5 – 10,5 mg/kg (0,035 – 0,105 ml/kg) divas reizes dienā	5 – 15 mg/kg (0,05 – 0,15 ml/kg) divas reizes dienā
Smagi	< 30	3,5 – 7 mg/kg (0,035 – 0,07 ml/kg) divas reizes dienā	5 – 10 mg/kg (0,05 – 0,10 ml/kg) divas reizes dienā
Pacienti ar terminālu nieru slimību, kam tiek veikta dialīze	-	7 – 14 mg/kg (0,07 – 0,14 ml/kg) vienu reizi dienā ^{(2) (4)}	10 – 20 mg/kg (0,10 – 0,20 ml/kg) vienu reizi dienā ^{(3) (5)}

⁽¹⁾ Keppra šķīdums iekšķīgai lietošanai jālieto devā līdz 250 mg, gadījumos, kad ieteicamā deva nevar tikt sasniegta, lietojot vairākas 250 mg tabletes, un pacientiem, kuri nespēj norīt tabletes.

⁽²⁾ Pirmā ārstēšanas dienā ar levetiracetāmu ieteicama 10,5 mg/kg (0,105 ml/kg) piesātinošā deva.

⁽³⁾ Pirmā ārstēšanas dienā ar levetiracetāmu ieteicama 15 mg/kg (0,15 ml/kg) piesātinošā deva.

⁽⁴⁾ Pēc dialīzes seansa ieteicama 3,5 – 7 mg/kg (0,035 – 0,07 ml/kg) papilddeva.

⁽⁵⁾ Pēc dialīzes seansa ieteicama 5 – 10 mg/kg (0,05 – 0,10 ml/kg) papilddeva.

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem deva nav jāmaina. Pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem kreatinīna klīrenss var nenorādīt nieru mazspējas pakāpi. Tāpēc, ja kreatinīna klīrenss ir < 60 ml/min/1,73 m², dienas balstdevu ieteicams samazināt par 50 %.

Pediātriskā populācija

Ārstam jāordinē pacienta vecumam, ķermeņa masai un devai visatbilstošākā zāļu forma, iepakojums un stiprums.

Tabletes nav piemērotas lietošanai zīdaiņiem un bērniem, jaunākiem par 6 gadiem. Keppra šķīdums iekšķīgai lietošanai ir piemērotākā zāļu forma lietošanai šajā populācijā. Turklāt, pieejamo tablešu stiprumi nav piemēroti sākotnējai terapijai bērniem, kuri sver mazāk par 25 kg, kā arī pacientiem, kuri nespēj norīt tabletes, vai lietošanai devās līdz 250 mg. Visos iepriekš minētajos gadījumos jālieto Keppra šķīdums iekšķīgai lietošanai.

Monoterapija

Keppra drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem līdz 16 gadiem monoterapijā, līdz šim nav pierādīta.

Dati nav pieejami.

Pusaudžiem (16 un 17 gadus veciem) ar ķermeņa masu 50 kg vai lielāku, ar vai bez sekundārās ģeneralizācijas un nesen diagnosticētas epilepsijas gadījumā ar parciāliem krampjiem.

Lūdzu, skatīt iepriekš minēto sadaļu par pieaugušajiem (≥ 18 gadi) un pusaudžiem (12–17 gadi), kuru svars ir 50 kg vai vairāk.

Papildterapija 6–23 mēnešus veciem zīdaiņiem, bērniem (2–11 g.v.) un pusaudžiem (12–17 g.v.), kuru ķermeņa masa ir mazāka par 50 kg

Keppra šķīdums iekšķīgai lietošanai ir piemērotākā zāļu forma lietošanai zīdaiņiem un bērniem, jaunākiem par 6 gadiem.

Bērniem no 6 gadu vecuma un vecākiem, Keppra šķīdums iekšķīgai lietošanai jālieto gadījumos, kad devas ir mazākas par 250 mg, gadījumos, kad ieteicamā deva nevar tikt sasniegta, lietojot vairākas 250 mg tabletes, un pacientiem, kuri nespēj norīt tabletes.

Visām indikācijām jālieto mazākā efektīvā deva. Sākuma devai bērniem un pusaudžiem, kuru ķermeņa masa ir 25 kg, jābūt 250 mg divas reizes dienā līdz maksimālajai devai 750 mg divas reizes dienā.

Visu indikāciju gadījumā deva bērniem ar ķermeņa masu 50 kg vai lielāku ir tāda pati kā pieaugušajiem.

Visām indikācijām, lūdzu, skatīt iepriekš minēto sadaļu par pieaugušajiem (≥ 18 gadi) un pusaudžiem (12–17 gadi), kuru svars ir 50 kg vai vairāk.

Papildterapija 1–6 mēnešus veciem zīdaiņiem

Šķīdums iekšķīgai lietošanai ir piemērots lietošanai zīdaiņiem.

Lietošanas veids

Apvalkotās tabletes jālieto perorāli; norijot un uzdzerot pietiekamu šķidruma daudzumu, kopā ar ēdienu vai bez tā. Pēc perorālas levetiracetāma lietošanas mutē var būt rūgta garša. Dienas devu lieto divās vienādās reizes devās.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai citiem pirolidona atvasinājumiem, vai jebkuru no

6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Nieru darbības traucējumi

Lietojojam levetiracetāmu pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, var būt nepieciešama devas pielāgošana. Pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem pirms devas izvēles ieteicams novērtēt nieru darbību (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Akūts nieru bojājums

Levetiracetāma lietošana ļoti retos gadījumos ir saistīta ar akūtu nieru bojājumu, kas var rasties dažas dienas līdz vairākus mēnešus pēc zāļu lietošanas.

Asins šūnu skaits

Retos gadījumos saistībā ar levetiracetāma lietošanu, parasti ārstēšanas sākumā, aprakstīts samazināts asins šūnu skaits (neitropēnija, agranulocitoze, leikopēnija, trombocitopēnija un pancitopēnija). Ieteicams veikt pilnu asins ainu pacientiem ar izteiktu vājumu, drudzi, atkārtotām infekcijām vai koagulācijas traucējumiem (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pašnāvība

Ir ziņots par pašnāvības mēģinājumiem, pašnāvības domām un pašnāvniecisku uzvedību pacientiem, kuri ārstēti ar pretepilepsijas zālēm (ieskaitot levetiracetāmu). Randomizētu, placebo kontrolētu pētījumu ar pretepilepsijas zālēm metaanalīze uzrāda nedaudz palielinātu pašnāvības domu un uzvedības risku. Šā riska mehānisms nav zināms.

Tādēļ jāuzrauga vai pacientiem nerodas depresija un/vai pašnāvības domas un darbības, un jāapsver atbilstoša ārstēšana. Pacientiem (un pacientu aprūpētājiem) jāiesaka, ka depresijas un/vai pašnāvības domu un darbību rašanās gadījumā jāmeklē medicīniskā palīdzība.

Neparasta un agresīva uzvedība

Levetiracetāms var izraisīt psihotiskus simptomus un uzvedības traucējumus, tai skaitā aizkaitināmību un agresivitāti. Pacientiem, kuri tiek ārstēti ar levetiracetāmu, jāuzrauga psihisko pazīmju rašanās, kas izpaužas kā ievērojamas garastāvokļa un/vai personības izmaiņas. Ja tiek pamanīta šāda uzvedība, jāapsver pielāgota ārstēšana vai pakāpeniska terapijas pārtraukšana. Ja tiek izlemts pārtraukt terapiju, lūdzu, skatīt 4.2. apakšpunktu.

Krampju pasliktināšanās

Tāpat kā citu veidu pretepilepsijas līdzekļi, levetiracetāms var reti saasināt krampju biežumu vai smagumu. Par šo paradoksālo efektu lielākoties tika ziņots pirmajā mēnesī pēc levetiracetāma lietošanas uzsākšanas vai devas palielināšanas, un tas bija atgriezenisks, pārtraucot zāļu lietošanu vai samazinot devu. Pacientiem jāiesaka nekavējoties konsultēties ar ārstu epilepsijas saasināšanās gadījumā.

Ir ziņots, piemēram, par efektivitātes trūkumu vai krampju pasliktināšanos pacientiem ar epilepsiju, kas saistīta ar nātrija sprieguma kanāla alfa apakšvienības 8 (*sodium voltage-gated channel alpha, SCN8A*) mutācijām.

QT intervāla pagarināšanās elektrokardiogrammā

Pēcreģistrācijas uzraudzības laikā novēroti reti EKG QT intervāla pagarināšanās gadījumi. Lietojot levetiracetāmu pacientiem ar QTc intervāla pagarināšanos, pacientiem, kas vienlaicīgi tiek ārstēti ar zālēm, kas ietekmē QTc intervālu, vai pacientiem ar attiecīgu, iepriekš esošu sirds slimību vai elektrolītu traucējumiem, jāievēro piesardzība.

Pediatriskā populācija

Tabletes nav piemērotas lietošanai zīdaiņiem un bērniem, jaunākiem par 6 gadiem.

Pieejamie dati par lietošanu bērniem neliecina par ietekmi uz augšanu un pubertāti. Tomēr joprojām nav zināms, vai ir ilgstoša ietekme uz mācīšanos, garīgo attīstību, augšanu, endokrīnajām funkcijām, pubertāti un reproduktīvo potenciālu.

Nātrija saturs

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Pretepilepsijas līdzekļi

Klīnisko pētījumu, kuros tika iesaistīti pieaugušie, pirmsreģistrācijas dati liecina, ka levetiracetāms neietekmē pašreiz izmantojamo pretepilepsijas līdzekļu (fenitoīna, karbamazepīna, valproiskābes, fenobarbitāla, lamotrigīna, gabapentīna un primidona) koncentrāciju serumā un šie pretepilepsijas līdzekļi neietekmē levetiracetāma farmakokinētiku.

Tāpat kā pieaugušajiem, nav pierādījumu par klīniski nozīmīgu zāļu mijiedarbību bērniem, kas saņem levetiracetāmu līdz 60 mg/kg dienā.

Retrospektīvs farmakokinētiskās mijiedarbības novērtējums ar epilepsiju slimiem bērniem un pusaudžiem (4–17 g.v.) apstiprināja, ka levetiracetāma perorāla papildterapija neietekmē vienlaikus lietota karbamazepīna un valproāta koncentrāciju serumā līdzsvara stāvoklī. Tomēr dati liecina, ka bērniem, kas lieto enzīmus inducējošos pretepilepsijas līdzekļus, levetiracetāma klīrenss palielinās par 20 %. Devas pielāgošana nav nepieciešama.

Probenecīds

Konstatēts, ka probenecīds (500 mg četras reizes dienā) – nieru kanāliņu sekrēcijas blokators – kavē primārā metabolīta, bet ne levetiracetāma renālo klīrensu. Tomēr metabolīta koncentrācija saglabājas zema.

Metotreksāts

Ir ziņots, ka vienlaicīgi lietojot levetiracetāmu un metotreksātu, samazinās metotreksāta klīrenss, izraisot palielinātu/pagarinātu metotreksāta koncentrāciju asinīs, līdz pat potenciāli toksiskam līmenim. Metotreksāta un levetiracetāma līmenis asinīs rūpīgi jāvēro pacientiem, kuri vienlaikus ārstēti ar abām zālēm.

Perorālie pretapaugļošanās līdzekļi un cita farmakokinētiskā mijiedarbība

Levetiracetāms 1000 mg dienas devā neietekmē perorālo pretapaugļošanās līdzekļu (etinilestradiola un levonorgestrela) farmakokinētiku; nemainījās arī endokrīnie raksturlielumi (luteinizējošais hormons un progesterons). Levetiracetāms 2000 mg dienas devā neietekmē digoksīna un varfarīna farmakokinētiku; protrombīna laiks nemainījās. Lietošana vienlaikus ar digoksīnu, perorāliem pretapaugļošanās līdzekļiem un varfarīnu neietekmē levetiracetāma farmakokinētiku.

Caurejas līdzekļi

Ir bijuši atsevišķi ziņojumi par pazeminātu levetiracetāma efektivitāti, ja vienlaicīgi lietots osmotiskas darbības caurejas līdzeklis makrogols un levetiracetāms iekšķīgi. Tādēļ makrogolu nedrīkst lietot iekšķīgi vienu stundu pirms un vienu stundu pēc levetiracetāma lietošanas.

Uzturs un alkohols

Levetiracetāma uzsūkšanās apjomu uzturs neietekmē, taču nedaudz mazinās uzsūkšanās ātrums. Nav pieejami dati par levetiracetāma mijiedarbību ar alkoholu.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā

Reproduktīvā vecuma sievietēm nepieciešama speciālista konsultācija. Ja sieviete plāno grūtniecību, jāpārskata ārstēšana ar levetiracetāmu. Tāpat kā visu citu pretepilepsijas zāļu gadījumā, arī levetiracetāma lietošanu nedrīkst pārtraukt pēkšņi, jo tas var izraisīt krampju lēkmju saasināšanos, kas var nopietni kaitēt sievietei un nedzimušajam bērnam. Vairāku pretepilepsijas līdzekļu lietošana var būt saistīta ar lielāku iedzimtu defektu risku nekā monoterapija (atkarībā no lietotā pretepilepsijas līdzekļa), tādēļ, kad vien iespējams, jāizmanto monoterapija.

Grūtniecība

Liels pēcreģistrācijas datu apjoms par sievietēm, kuras grūtniecības pirmajā trimestrī saņēma levetiracetāmu monoterapijā (vairāk nekā 1800, no kurām vairāk nekā 1500 zāles saņēma grūtniecības 1. trimestrī), neliecina par lielu iedzimtu defektu riska pieaugumu. Pieejami ierobežoti dati par levetiracetāma monoterapijas iedarbību *in utero* uz bērnu neiroloģisko attīstību. Dati, kas iegūti no diviem novērošanas, uz populāciju balstītiem reģistru pētījumiem, kas veikti galvenokārt vienā un tajā pašā datu kopā no Ziemeļvalstīm, un kuros iekļauti vairāk nekā 1000 bērnu, kuri dzimuši sievietēm ar epilepsiju, kuras pirms dzemdībām saņēma levetiracetāma monoterapiju, neliecina par paaugstinātu autiskā spektra vai intelektuālās attīstības traucējumu risku, salīdzinot ar bērniem, kuri dzimuši sievietēm ar epilepsiju, un kuri *in utero* netika pakļauti pretepilepsijas līdzekļu iedarbībai. Vidējais

novērošanas laiks bērniem levetiracetāma grupā bija īsāks nekā bērnu grupai, kura netika pakļauta pretepilepsijas līdzekļu iedarbībai (piem., 4,4 gadi salīdzinājumā ar 6,8 gadiem vienā no pētījumiem). Levetiracetāmu drīkst lietot grūtniecības laikā, ja pēc rūpīgas izvērtēšanas tiek izlemts, ka tas ir klīniski nepieciešams. Šādā gadījumā ieteicama vismazākā efektīvā deva.

Fizioloģiskās izmaiņas grūtniecības laikā var samazināt levetiracetāma koncentrāciju. Grūtniecības laikā novērota levetiracetāma koncentrācijas plazmā samazināšanās. Šī samazināšanās spilgtāk izteikta trešā trimestra laikā (līdz 60 % no pamatkoncentrācijas pirms grūtniecības). Lietojot levetiracetāmu sievietēm grūtniecības laikā, jānodrošina atbilstoša klīniskā aprūpe.

Barošana ar krūti

Levetiracetāms izdalās cilvēka pienā, tāpēc barošana ar krūti nav ieteicama. Tomēr, ja ārstēšana ar levetiracetāmu ir nepieciešama barošanas ar krūti laikā, jāizsver ārstēšanas ieguvums/risks, ņemot vērā barošanas ar krūti nozīmīgumu.

Fertilitāte

Pētījumos ar dzīvniekiem nekonstatēja ietekmi uz fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Klīniskie dati nav pieejami, potenciālais risks cilvēkiem nav zināms.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Levetiracetāms maz vai mēreni ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Iespējamās atšķirīgās individuālās jutības dēļ dažiem pacientiem, it īpaši ārstēšanas sākumā vai pēc devas palielināšanas, var būt miegainība vai citi ar centrālo nervu sistēmu saistīti simptomi. Tāpēc pacientiem, kas veic īpašas iemaņas prasību darbu, piemēram, transportlīdzekļu vadīšanu vai mehānismu apkalpošanu, jāievēro piesardzība. Pacientiem nav ieteicams vadīt automašīnu vai apkalpot mehānismus, kamēr nav noteikts, ka viņu spējas to darīt nav pavājinātas.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Biežāk novērotās blakusparādības bija nazofaringīts, miegainība, galvassāpes, nogurums un reibonis. Zemāk uzskaitīto blakusparādību profils ir pamatots ar apkopoto placebo kontrolēto klīnisko pētījumu ar visām indikāciju norādēm analīzi, kur kopējais ar levetiracetāmu ārstēto pacientu skaits bija 3416. Šie dati tiek papildināti ar levetiracetāma lietošanu attiecīgajos atklātajos pētījumu pagarinājumos, kā arī ar pēcreģistrācijas pieredzi. Levetiracetāma drošuma profils kopumā ir līdzīgs visās vecuma grupās (pieaugušajiem un pediatrijas pacientiem) un visām apstiprinātajām epilepsijas indikācijām.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Klīniskos pētījumos (pieaugušiem, pusaudžiem, bērniem un zīdaiņiem >1 mēnesi) un lietošanas laikā pēc reģistrācijas novērotās blakusparādības sarindotas tabulā pa sistēmas orgānu grupām un biežuma. Nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā, un to novērotais biežums izteikts šādi: ļoti bieži: ($\geq 1/10$); bieži: ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk: ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$); reti: ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1000$) un ļoti reti: ($< 1/10\,000$).

<u>MedDRA</u> <u>OSK</u>	<u>Biežuma kategorija</u>				
	<u>Ļoti bieži</u>	<u>Bieži</u>	<u>Retāk</u>	<u>Reti</u>	<u>Ļoti reti</u>
<u>Infekcijas un</u> <u>infestācijas</u>	Nazofaringīts			Infekcija	
<u>Asins un</u> <u>limfātiskās</u> <u>sistēmas</u> <u>traucējumi</u>			Trombocitopēnija, leikopēnija	Pancitopēnija, neitropēnija, agranulocitoze	

<u>MedDRA OSK</u>	<u>Biežuma kategorija</u>				
	<u>Ļoti bieži</u>	<u>Bieži</u>	<u>Retāk</u>	<u>Reti</u>	<u>Ļoti reti</u>
<u>Imūnās sistēmas traucējumi</u>				Zāļu izraisītas reakcijas ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (DRESS) ⁽¹⁾ , paaugstināta jutība (tai skaitā, angioedēma un anafilakse)	
<u>Vielmaiņas un uztures traucējumi</u>		Anoreksija	Ķermeņa masas samazināšanās, ķermeņa masas palielināšanās	Hiponatrēmija	
<u>Psihiskie traucējumi</u>		Depresija, naidīgums / agresivitāte, trauksme, bezmiegs, nervozitāte / aizkaitināmība	Pašnāvības mēģinājums, domas par pašnāvību, psihotiski traucējumi, neparasta uzvedība, halucinācijas, dusmas, apjukums, panikas lēkme, emocionāla labilitāte/ garastāvokļa svārstības, uzbudinājums	Pašnāvība, personības pārmaiņas, domāšanas traucējumi, delīrijs	Obsesīvi kompulsīvi traucējumi ⁽²⁾
<u>Nervu sistēmas traucējumi</u>	Miegainība, galvassāpes	Krampji, līdzsvara traucējumi, reibonis, letarģija, trīce	Amnēzija, atmiņas pasliktināšanās, koordinācijas traucējumi/ataksija, parestēzijas, uzmanības traucējumi	Horeoatetoze, diskinēzija, hiperkinēze, gaitas traucējumi, encefalopātija, krampju saasināšanās, ļaundabīgais neiroleptiskais sindroms ⁽³⁾	
<u>Acu bojājumi</u>			Redzes dubultošanās, neskaidra redze		
<u>Ausu un labirinta bojājumi</u>		Reibonis			
<u>Sirds funkcijas traucējumi</u>				Elektrokardiogrammā pagarināts QT	

<u>MedDRA OSK</u>	<u>Biežuma kategorija</u>				
	<u>Ļoti bieži</u>	<u>Bieži</u>	<u>Retāk</u>	<u>Reti</u>	<u>Ļoti reti</u>
<u>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības</u>		Klepus			
<u>Kuņģa un zarnu trakta traucējumi</u>		Sāpes vēderā, caureja, dispepsija, vemšana, slikta dūša		Pankreatīts	
<u>Aknu un žults izvades sistēmas traucējumi</u>			Izmainītas aknu proves	Aknu mazspēja, hepatīts	
<u>Ādas un zemādas audu bojājumi</u>		Izsitumi	Alopēcija, ekzēma, nieze	Toksiska epidermas nekrolīze, Stīvensa–Džonsona sindroms, multiformā eritēma	
<u>Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</u>			Muskuļu vājums, mialģija	Rabdomiolīze un paaugstināts kreatīnfosfokināzes līmenis asinīs ⁽³⁾	
<u>Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi</u>				Akūts nieru bojājums	
<u>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</u>		Astēnija/n ogurums			
<u>Traumas, saindēšanās un ar manipulācijā m saistītas komplikācijas</u>			Traumas		

⁽¹⁾ Skatīt minēto blakusparādību aprakstu.

⁽²⁾ Pēcreģistrācijas uzraudzībā ir novēroti ļoti reti obsesīvi kompulsīvu traucējumu (OKT) attīstības gadījumi pacientiem, kuriem anamnēzē ir OKT vai psihiski traucējumi.

⁽³⁾ Izplatība ir ievērojami augstāka japāņu izcelsmes pacientiem, salīdzinot ar ne-japāņu izcelsmes pacientiem.

Minēto blakusparādību apraksts

Paaugstinātas jutības reakcijas ar vairāku orgānu iesaisti

Ar levetiracetāmu ārstētiem pacientiem reti ziņots par paaugstinātas jutības reakcijām ar vairāku orgānu iesaisti (pazīstamas arī kā zāļu izraisītas reakcijas ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms, DRESS*)). Klīniskās izpausmes var attīstīties 2 līdz 8 nedēļu laikā pēc ārstēšanas uzsākšanas. Šo reakciju izpausme ir dažāda, bet tās tipiski izpaužas kā drudzis, izsitumi, sejas tūska, limfadenopātijas, novirzes asins ainā, un var būt saistītas ar dažādu orgānu sistēmu, galvenokārt aknu, iesaisti. Ja ir aizdomas par paaugstinātas jutības reakcijām ar vairāku orgānu iesaisti, levetiracetāma lietošana ir jāpārtrauc.

Anoreksijas risks ir lielāks gadījumos, kad levetiracetāms tiek lietots vienlaicīgi ar topiramātu.

Pārtraucot Keppra lietošanu vairākos alopēcijas gadījumos tika novērota reģenerācija.

Dažos pancitopēnijas gadījumos tika noteikts kaulu smadzeņu nomākums.

Encefalopātijas gadījumus parasti novēroja ārstēšanas sākumā (dažas dienas līdz dažus mēnešus) un tie bija atgriezeniski pēc ārstēšanas pārtraukšanas.

Pediatriskā populācija

Kopā 190 pacienti, vecumā no 1 mēneša līdz jaunāki par 4 gadiem, tika ārstēti ar levetiracetāmu placebo-kontrolētos un atklātajos pētījumu pagarinājumos. Sešdesmit no šiem pacientiem tika ārstēti ar levetiracetāmu placebo kontrolētos pētījumos. 645 pacienti, vecumā no 4–16 gadiem, tika ārstēti ar levetiracetāmu placebo-kontrolētos un atklātajos pētījumu pagarinājumos. 233 no šiem pacientiem tika ārstēti ar levetiracetāmu placebo kontrolētos pētījumos. Abās šajās pediatrijas vecuma grupās dati ir papildināti ar pēcreģistrācijas pieredzi par levetiracetāma lietošanu.

Papildus, 101 zīdains, jaunāks par 12 mēnešiem, tika iekļauts kādā no pēcreģistrācijas drošuma pētījumiem. Netika atklātas jaunas bažas par levetiracetāma drošumu zīdaiņiem ar epilepsiju, jaunākiem par 12 mēnešiem.

Levetiracetāma blakusparādību profils parasti ir līdzīgs visās vecuma grupās un visām apstiprinātajām epilepsijas indikācijām. Drošuma rezultāti pediatrijas pacientiem placebo kontrolētos klīniskos pētījumos bija salīdzināmi ar levetiracetāma drošuma profilu pieaugušajiem, izņemot uzvedības un psihiskās blakusparādības, kas bērniem tika konstatētas biežāk nekā pieaugušiem. Bērniem un pusaudžiem vecumā no 4 līdz 16 gadiem, biežāk nekā citās vecuma grupās vai vispārējā drošuma profilā tika ziņots par vemšanu (ļoti bieži, 11,2 %), aiztācību (bieži, 3,4 %), garastāvokļa maiņām (bieži, 2,1 %), emocionālu labilitāti (bieži, 1,7 %), agresiju (bieži, 8,2 %), neparastu uzvedību (bieži, 5,6 %) un letargiju (bieži, 3,9 %). Zīdaiņiem un bērniem vecumā no 1 mēneša līdz jaunākiem par 4 gadiem, biežāk nekā citās vecuma grupās vai vispārējā drošuma profilā tika ziņots par aizkaitināmību (ļoti bieži, 11,7 %) un koordinācijas traucējumi (bieži, 3,3 %).

Dubultmaskētā, placebo kontrolētā, drošuma pētījumā, kurš veidots, lai novērtētu salīdzināmo preparātu ne-pārākumu bērniem tika novērtēta levetiracetāma kognitīvā un neiropsiholoģiskā ietekme 4–16 gadus veciem bērniem ar parciāliem krampjiem. Tika secināts, ka Keppra nebija atšķirīgs (bija ne sliktāks) no placebo attiecībā uz izmaiņām Leiter-R Uzmanības un Atmiņas, Atmiņas struktūras un procesu rādītājos, salīdzinot ar sākotnējiem rādītājiem, vizītes pētījumā iekļauto pacientu populācijā. Rezultāti, kas saistīti ar uzvedības un emocionālo darbību, norādīja pasliktināšanos attiecībā uz agresīvu uzvedību ar levetiracetāmu ārstētiem pacientiem, novērtējot to standartizēti un sistēmiski, izmantojot apstiprinātas veidlapas (CBCL – Achenbach Child Behavior Checklist – Achenbacha bērnu uzvedības pārbaudes veidlapa). Tomēr personām, kas lietoja levetiracetāmu ilgtermiņa atklātā pētījumā, nekonstatēja pasliktināšanos kopumā attiecībā uz pacientu uzvedības un emocionālo darbību; pie tam agresīvas uzvedības mērījumi nebija sliktāki kā sākotnējā vizītē.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Simptomi

Keppra pārdozēšanas gadījumā novērota miegainība, uzbudinājums, agresivitāte, apziņas traucējumi, elpošanas nomākums un koma.

Pārdozēšanas ārstēšana

Pēc akūtas pārdozēšanas kuņģi var iztukšot, veicot kuņģa skalošanu vai ierosinot vemšanu. Levetiracetāmam nav specifiska antidota. Pārdozēšanas ārstēšana ir simptomātiska, var veikt hemodialīzi. Dialīzes ekstrakcijas efektivitāte levetiracetāmam ir 60 % un primārajam metabolītam – 74 %.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretepilepsijas līdzekļi, citi pretepilepsijas līdzekļi, ATĶ kods: N03AX14.

Aktīvā viela – levetiracetāms – ir pirolidona atvasinājums (α -etil-2-okso-1-pirolidīna acetamīda S-enantiomērs), kas ķīmiski nav radniecīgs pašlaik izmantojamām aktīvām vielām ar pretepilepsijas darbību.

Darbības mehānisms

Levetiracetāma darbības mehānisms vēl nav pilnīgi skaidrs. *In vitro* un *in vivo* eksperimenti liecina, ka levetiracetāms neietekmē šūnas pamata raksturlielumus un normālo neurotransmisiju. *In vitro* pētījumi liecina, ka levetiracetāms ietekmē Ca^{2+} intraneironālo līmeni, daļēji inhibējot N-tipa Ca^{2+} kanālus un mazinot Ca^{2+} izdalīšanos no intraneironālajiem krājumiem. Turklāt tas daļēji aptur cinka un b-karbolīnu izraisīto plūsmas samazināšanos GABA un glicīna kanālos. Bez tam *in vitro* pētījumos ir pierādīts, ka levetiracetāmam ir specifiska piesaistes vieta grauzēju smadzenēs. Šī piesaistes vieta ir sinaptiskais vezikulu proteīns 2A, kas, kā tiek uzskatīts, ir iesaistīts vezikulu saplūšanas un neiromediatoru eksocitozes procesos. Levetiracetāmam un tā analogiem ir raksturīga rindas kārtība piesaistē sinaptiskajam vezikulu proteīnam 2A, kas korelē ar to pretkrampju aizsardzības spēju peļu audiogēniskajā epilepsijas modelī. Šī atrade liecina, ka levetiracetāma un sinaptiskā vezikulu proteīna 2A mijiedarbība, šķiet, varētu veicināt medikamenta antiepileptiskās darbības mehānismu.

Farmakodinamiskā iedarbība

Levetiracetāms rada aizsardzību pret parciāliem un primāri ģeneralizētiem krampjiem dažādos dzīvnieku modeļos bez krampjus izraisīta efekta. Primārais metabolīts ir neaktīvs. Cilvēkam efektivitāte gan parciālu, gan ģeneralizētu epileptisku stāvokļu gadījumā (epileptiforms stāvoklis/fotoparoksismāla atbildreakcija) apstiprinājusi plašo konstatēto levetiracetāma farmakoloģisko īpašību spektru.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Papildterapijai parciālu krampju ar vai bez sekundāras ģeneralizācijas ārstēšanai pieaugušajiem, pusaudžiem, bērniem un zīdaiņiem no 1 mēneša vecuma ar epilepsiju.

Pieaugušajiem levetiracetāma efektivitāte pierādīta 3 dubultaklos, placebo kontrolētos pētījumos ar 1000 mg, 2000 mg vai 3000 mg/dienā, sadalot 2 devās, ar ārstēšanās ilgumu līdz 18 nedēļām. Apkopotā analīze liecina, ka, lietojot stabilu devu (12/14 nedēļas), 27,7 %, 31,6 % un 41,3 % pacientu, kas saņēma attiecīgi 1000, 2000 vai 3000 mg levetiracetāma un 12,6 % pacientu, kas lietoja placebo, sasniedza daļēji sākotnējo krampju biežuma samazināšanos nedēļā par 50 % vai vairāk, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli.

Pediātriskā populācija

Bērniem (no 4 – 16 gadiem) levetiracetāma efektivitāte tika pierādīta dubultmaskētā, placebo kontrolētā pētījumā, kurā bija iesaistīti 198 pacienti, un terapijas ilgums bija 14 nedēļas. Šajā pētījumā pacienti saņēma levetiracetāmu fiksētā devā 60mg/kg/dienā (sadalot 2 devās). 44,6 % ar levetiracetāmu ārstētiem pacientiem un 19,6 % pacientiem ar placebo bija 50 % vai lielāka daļēji sākotnējo krampju biežuma samazināšanās nedēļā, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli. Turpinot ilgstošu ārstēšanu, 11,4 % pacientu nebija krampju vismaz 6 mēnešus un 7,2 % nebija krampju vismaz 1 gadu.

Bērniem (no 1 mēneša līdz jaunākiem par 4 g.v.) levetiracetāma efektivitāte tika noteikta dubultklā, placebo kontrolētā pētījumā, iesaistot 116 pacientus un ar ārstēšanas ilgumu 5 dienas. Šajā pētījumā pacientiem tika noteikta šķīduma iekšķīgai lietošanai dienas deva 20 mg/kg, 25 mg/kg, 40 mg/kg vai 50 mg/kg, pamatojoties uz vecuma titrēšanas grafiku. Šajā pētījumā nepieciešamā devas titrēšana zīdaiņiem no viena mēneša līdz jaunākiem par 6 mēnešiem ir no 20 mg/kg/dienā līdz 40 mg/kg/dienā un zīdaiņiem un bērniem no 6 mēnešiem līdz jaunākiem par 4 gadiem no 25 mg/kg/dienā līdz 50 mg/kg/dienā. Kopējā dienas deva uzņemta divas reizes dienā. Primārais efektivitātes rādītājs bija respondentu līmenis (pacientu procents, kam dienas vidējais daļēji sākotnējo krampju biežums salīdzinot ar izejas datiem samazinājās par 50 %) novērtēts ar centrālo lasītāju izmantojot 48 stundu EEG. Efektivitātes analīzi veidoja 109 pacienti, kam bija vismaz 24 stundu video EEG abos – sākotnējās un vērtēšanas periodos. Par respondentiem tika uzskatīti 43,6 % ar levetiracetāmu ārstēti pacienti un 19,6 % pacienti ar placebo. Atbilstoši rezultāti ir visās vecuma grupās. Turpinot ilgstošu ārstēšanu, 8,6 % pacientu nebija krampju vismaz 6 mēnešus un 7,8 % nebija krampju vismaz 1 gadu. 35 zīdaiņi, jaunāki par 1 gada vecumu ar daļējiem krampjiem, no kuriem 13 bija jaunāki par 6 mēnešiem, tika iekļauti placebo kontrolētos klīniskajos pētījumos.

Monoterapijai daļēji sākotnējo krampju ar vai bez sekundāras ģeneralizācijas ārstēšanai pacientiem no 16 gadu vecuma ar primāri diagnosticētu epilepsiju.

Levetiracetāma monoterapijas efektivitāte 576 pacientiem (16 gadus veciem vai vecākiem) ar pirmreizēji vai neseno diagnosticētu epilepsiju tika pierādīta dubultmaskētā paralēlu grupu ne sliktākas efektivitātes salīdzinājumā ar karbamazepīna ilgstošas darbības zāļu formu (CR).

Pacientiem bija jābūt neprovocētiem krampjiem vai tikai ģeneralizētiem toniski-kloniskiem krampjiem. Pacienti pēc nejaušības principa saņēma karbamazepīnu CR 400 – 1200 mg dienā vai levetiracetāmu 1000 – 3000 mg dienā, ārstēšanas ilgums bija līdz 121 nedēļai atkarībā no atbildes reakcijas.

6 mēnešu periodu bez krampjiem sasniedza 73,0 % levetiracetāma pacientu un 72,8 % pacientu, kas ārstēti ar karbamazepīnu CR; pieļaujamā starpība starp ārstēšanas veidiem bija 0,2 % (95 % CI: -7,8 8,2). Vairāk kā pusei pacientu nebija krampju 12 mēnešus (56,6 % un 58,5 % attiecīgi ar levetiracetāmu un karbamazepīnu CR ārstētiem pacientiem).

Pētījumā, kas atspoguļoja klīnisko praksi, uzturošie pretepilepsijas medikamenti varēja tikt atcelti ierobežotam pacientu skaitam, kas atbildēja uz levetiracetāma papildterapiju (36 pieaugušajiem pacientiem no 69).

Papildterapija mioklonisko krampju ārstēšanā pieaugušajiem un pusaudžiem no 12 gadu vecuma ar Juvenilo Mioklonisko Epilepsiju.

Levetiracetāma klīniskā efektivitāte tika noteikta 16 nedēļu ilgā dubultklā, placebo kontrolētā pētījumā, ar 12 gadus veciem un vecākiem pacientiem, kuri slimo ar mioklonisku juvenīlu epilepsiju ar dažādiem mioklonisko krampju sindromiem.

Šajā pētījumā levetiracetāms tika dots 3000 mg/dienā, sadalot 2 devās. 58,3 % ar levetiracetāmu un 23,3 % ar placebo ārstētiem pacientiem bija mioklonisko krampju dienu samazināšanās par vismaz 50 % nedēļā. Turpinot ārstēšanu ilgstoši, 28,6 % pacientu neradās miokloniski krampji vismaz 6 mēnešus un 21,0 % neradās miokloniski krampji vismaz 1 gadu.

Papildterapija primāri ģeneralizētu toniski klonisku krampju ārstēšanā pieaugušajiem un pusaudžiem no 12 gadu vecuma ar idiopātisku ģeneralizētu epilepsiju.

Levetiracetāma efektivitāte dažādu sindromu gadījumā (juvenila miokloniska epilepsija, juvenila absansu epilepsija, bērnu absansu epilepsija vai epilepsija ar *Grand Mal* krampjiem pamostoties) tika pierādīta 24 nedēļu dubultmaskētā, placebo kontrolētā pētījumā, kurā bija iesaistīti pieaugušie, pusaudži un neliels skaits bērnu, kuri slimo ar idiopātisku ģeneralizētu epilepsiju ar primāri ģeneralizētiem toniski kloniskiem (PĢTK) krampjiem. Šajā pētījumā levetiracetāma deva bija 3000 mg/dienā pieaugušajiem un pusaudžiem vai 60 mg/kg/dienā bērniem, sadalot 2 devās. 72,2 % no pacientiem, ārstētiem ar levetiracetāmu un 45,2 % ar placebo ārstētiem pacientiem bija 50 % uzlabošanās PĢTK krampju lēkmēm nedēļā. Turpinot ārstēšanu ilgstoši, 47,4 % pacientu neradās toniski kloniski krampji vismaz 6 mēnešus un 31,5 % toniski kloniski krampji neradās vismaz 1 gadu.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Levetiracetāms ir ļoti labi šķīstošs savienojums ar labu izplatīšanās spēju. Farmakokinētiskais raksturojums ir lineārs ar nelielām atšķirībām gan starp subjektiem, gan katra subjekta organismā. Pēc atkārtotas lietošanas klīrenss nemainās. Nav nekādu atšķirīgu pazīmju, ko noteiktu dzimums, rase vai diennakts cikls. Farmakokinētiskās īpašības veseliem brīvprātīgajiem un epilepsijas pacientiem ir vienādas.

Pilnīgās un lineārās uzsūkšanās dēļ līmenis plazmā nosakāms pēc perorāli lietotās levetiracetāma devas, kas izteikta mg/kg ķermeņa masas. Tāpēc levetiracetāma līmenis plazmā nav jākontrolē.

Pieaugušiem un bērniem ir pierādīta nozīmīga korelācija starp koncentrāciju siekalās un plazmā (siekalu/plazmas koncentrācijas koeficients bija 1–1,7, ja tika lietotas tabletes, un 4 stundas pēc devas lietošanas, ja tika iedzerts šķīdums iekšķīgai lietošanai).

Pieaugušiem un pusaudžiem

Uzsūkšanās

Pēc iekšķīgas lietošanas levetiracetāms ātri uzsūcas. Perorālā absolūtā bioloģiskā pieejamība ir gandrīz 100 %.

Maksimālā koncentrācija plazmā (C_{max}) tiek sasniegta 1,3 stundas pēc devas lietošanas. Līdzsvara koncentrācija tiek sasniegta pēc divu dienu lietošanas divas reizes dienā.

Maksimālā koncentrācija (C_{max}) pēc attiecīgi vienas 1000 mg devas un vairākām 1000 mg devām divas reizes dienā parasti ir attiecīgi 31 un 43 µg/ml.

Uzsūkšanās apjoms nav atkarīgs no devas un to neietekmē uzturs.

Izkliede

Nav pieejamas ziņas par izkriedi cilvēka audos.

Ne levetiracetāms, ne tā primārais metabolīts nozīmīgā daudzumā nesaistās ar plazmas olbaltumiem (< 10 %).

Levetiracetāma izkriedes tilpums ir aptuveni 0,5 – 0,7 l/kg, kas ir tuvu kopējam organisma ūdens tilpumam.

Biotransformācija

Levetiracetāms cilvēka organismā ekstensīvi nemetabolizējas. Svarīgākais metabolisma ceļš (24 % devas) ir acetamīda grupas enzimatiska hidrolīze. Primārā metabolīta ucb L057 veidošanos nenodrošina citohroma P₄₅₀ izoformas. Acetamīda grupas hidrolīze nosakāma daudzos audos, tostarp asins šūnās. Metabolīts ucb L057 ir farmakoloģiski neaktīvs.

Atklāti arī divi nenozīmīgāki metabolīti. Viens tika iegūts pirolidona gredzena hidroksilēšanā (1,6 % devas), bet otrs pirolidona gredzenu atverot (0,9 % devas). Citi neidentificēti savienojumi ir tikai 0,6 % devas.

In vivo ne levetiracetāmam, ne tā primārajam metabolītam nav konstatēta enantiomēriskā interkonversija.

In vitro levetiracetāmam un tā primārajam metabolītam nav atklāta spēja inhibēt svarīgāko cilvēka aknu citohroma P₄₅₀ izoformas (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 un 1A2), glikuroniltransferāzes (UGT1A1 un UGT1A6) un epoksīda hidroksilāzes aktivitāti. Turklāt levetiracetāms neietekmē valproiskābes *in vitro* glikuronizāciju.

Cilvēka hepatocītu kultūrā levetiracetāms neietekmēja vai tam bija neliela ietekme uz CYP1A2, SULT1E1 vai UGT1A1. Levetiracetāms izraisīja mērenu CYP2B6 un CYP3A4 indukciju. *In vitro* un *in vivo* savstarpējās mijiedarbības dati par orālajiem kontraceptīvajiem līdzekļiem, digoksīnu un varfarīnu norāda, ka *in vivo* nav paredzama nozīmīga enzīmu indukcija. Tāpēc Keppra un citu vielu mijiedarbība nevarētu rasties.

Eliminācija

Plazmas pusperiods pieaugušajiem ir 7 ± 1 stunda, kas nemainās ne atkarībā no devas, ne ievadīšanas veida, ne arī atkārtotas lietošanas gadījumā. Vidējais kopējais organisma klīrenss ir 0,96 ml/min/kg.

Svarīgākais izvadīšanas ceļš ir ar urīnu, kas vidēji ir 95 % devas (aptuveni 93 % devas tiek izvadīti 48 stundās). Izvadīšana ar izkārnījumiem ir tikai 0,3 % devas.

Kumulatīvā levetiracetāma un tā primārā metabolīta ekskrecija urīnā pirmās 48 stundās ir attiecīgi 66 % and 24 % devas.

Levetiracetāma un ucb L057 nieru klīrenss ir attiecīgi 0,6 un 4,2 ml/min/kg, kas liecina, ka levetiracetāms tiek izvadīts glomerulārās filtrācijas ceļā ar sekojošu reabsorbciju kanāliņos. Primārais metabolīts papildus filtrācijai kamoliņos tiek izvadīts arī aktīvas kanāliņu sekrēcijas ceļā. Levetiracetāma eliminācija korelē ar kreatinīna klīrensu.

Gados vecākiem pacientiem

Gados vecākiem pacientiem pusperiods palielinās par aptuveni 40 % (10 – 11 stundām). Tas saistīts ar nieru darbības pavājināšanos šai pacientu grupā (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Gan levetiracetāma, gan tā primārā metabolīta šķietamais organisma klīrenss korelē ar kreatinīna klīrensu. Tāpēc pacientiem ar vidēji smagiem un smagiem nieru darbības traucējumiem Keppra dienas balstdevu ieteicams pielāgot kreatinīna klīrensam (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Anūriskiem pieaugušiem pacientiem ar terminālu nieru slimību laikā starp dialīzes seansi un dialīzes seansa laikā pusperiods bija attiecīgi 25 un 3,1 stunda.

Parasta 4 stundu dialīzes seansa laikā levetiracetāma frakcionētā izvadīšana bija 51 %.

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem un vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem nav novērotas nozīmīgas levetiracetāma klīrensa pārmaiņas. Vairumam pacientu ar smagiem aknu darbības traucējumiem

vienlaicīgu nieru darbības traucējumu dēļ levetiracetāma klīrenss samazinājās par vairāk nekā 50 % (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Bērniem (4 – 12 g.v.)

Pēc vienas devas (20 mg/kg) perorālas ievadīšanas ar epilepsiju slimiem bērniem (6–12 g.v.) levetiracetāma pusperiods bija 6,0 stundas. Šķietamais organisma klīrenss ir par aptuveni 30 % lielāks nekā pieaugušiem epilepsijas pacientiem.

Pēc atkārtotas iekšķīgas lietošanas (20–60 mg/kg/dienā) ar epilepsiju slimiem bērniem (4–12 g.v.) levetiracetāms tika ātri absorbēts. Maksimālā koncentrācija plazmā tika novērota 0,5–1 stundu pēc devas lietošanas. Tika novērots, ka maksimālā koncentrācija plazmā un laukums zem līknes palielinājās lineāri un proporcionāli devai. Eliminācijas pusperiods bija apmēram 5 stundas. Šķietamais organisma klīrenss bija 1,1 ml/min/kg.

Zīdaiņiem un bērniem (1 mēn. – 4 g.v.)

Pēc 100 mg/ml šķīduma iekšķīgai lietošanai vienreizējas devas (20 mg/kg) lietošanas ar epilepsiju slimiem bērniem (1 mēn. – 4 g.v.) levetiracetāms tika ātri absorbēts, un maksimālā koncentrācija plazmā tika novērota apmēram 1 stundu pēc devas lietošanas. Farmakokinētikas pētījumu rezultāti liecināja, ka pusperiods bija īsāks (5,3 h) nekā pieaugušiem (7,2 h), un šķietamais klīrenss bija ātrāks (1,5 ml/min/kg) nekā pieaugušiem (0,96 ml/min/kg).

Farmakokinētiskā analīze populācijā veikta pacientiem vecumā no 1 mēneša līdz 16 gadiem; ķermeņa masa nozīmīgi korelēja ar šķietamo klīrensu (paaugstinoties ķermeņa masai paaugstinās klīrenss) un šķietamo izkliedes tilpumu. Abus parametrus iespaido arī vecums. Šis efekts ir izteiktāks jaunākiem zīdaiņiem un samazinājās vecumam pieaugot, kļūstot nenožīmīgs ap 4 gadu vecumu.

Farmakokinētiskās analīzes abās populācijās uzrādīja ap 20 % levetiracetāma šķietamā klīrensa pieaugumu, kad tas tika nozīmēts kopā ar fermentus inducējošiem pretepilepsijas līdzekļiem.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti, iespējamu kancerogenitāti un toksisku ietekmi uz reproduktivitāti un attīstību neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Klīniskos pētījumos nav novērotas blakusparādības, bet konstatētās žurkām un mazākā mērā pelēm, lietojot attiecīgi cilvēkam līdzīgu devu, ar varbūtēju nozīmi klīniskā praksē, ir pārmaiņas aknās, kas liecina par adaptīvu atbildreakciju, piemēram, ķermeņa masas palielināšanās un centrilobulāra hipertrofija, taukainā infiltrācija un paaugstināts aknu enzīmu līmenis plazmā.

Netika novērotas nevēlamas blakusparādības uz tēviņu vai mātišu fertilitāti vai vairošanos žurkām, lietojot devas līdz 1800 mg/kg/dienā (x 6 maksimālā rekomendētā dienas deva atbilstoši mg/m²) vecākiem un F1 pēcnācējiem.

Divi embrija augļa attīstības pētījumi (EAA) tika veikti uz žurkām pie 400, 1200 un 3600 mg/kg/d devas. Tikai vienā no diviem EAA pētījumiem pie 3600 mg/kg/d novērota viegla augļa masas pazemināšanās, kas ir saistīta ar minimālu pieaugumu skeleta pārmaiņās/nelielām anomālijām. Nebija novērota ietekme uz embriju mirstību un paaugstināta malformāciju incidence. NOAEL (no observed adverse effect level (augstākā noteiktā deva/koncentrācija pie kuras nav novērojami negatīvi efekti)) bija 3600 mg/kg/d grūsnām žurku mātītēm (x 12 maksimālā rekomendētā dienas deva atbilstoši mg/m²) un 1200 mg/kg/d augļiem.

Četri embrija augļa attīstības pētījumi tika veikti ar trušiem pie 200, 600, 800, 1200 un 1800 mg/kg/dn devas. 1800 mg/kg/dn deva izraisīja ievērojamu toksicitāti mātei un augļa masas pazemināšanos

saistībā ar kardiovaskulāru/ skeleta anomāliju pieaugumu auglim. NOAEL bija <200 mg/kg/d mātēm un 200 mg/kg/d auglim (atbilstoši maksimālai rekomendētai dienas devai uz mg/m²).

Peri- un post-natālās attīstības pētījumi tika veikti ar žurkām ar levetiracetāma devām 70, 350 un 1800 mg/kg/d. NOAEL bija ≥ 1800 mg/kg/d F0 mātītēm un F1 pēcnācējiem, kas atšķirti no zīdītājas, bija izdzīvojuši, auga un attīstījās (x 6 maksimālā rekomendētā dienas deva atbilstoši mg/m²).

Pētījumi ar jaundzimušām un nepieaugušām žurkām un suņiem pierādīja, ka blakusparādības netika konstatētas nevienā no standarta attīstības vai nobriešanas galapunktiem, lietojot devas līdz 1800 mg/kg/dienā (x 6 – 17 maksimālā rekomendētā dienas deva atbilstoši mg/m²).

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Paligvielu saraksts

Tabletes kodols

Kroskarmelozes nātrija sāls

Makrogols 6000

Koloidālais bezūdens silīcija dioksīds

Magnija stearāts

Apvalks

Daļēji hidrolizēts polivinilspirts

Titāna dioksīds (E171)

Makrogols 3350

Talks

Indigokarmīna alumīnija laka (E132)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Alumīnija/PVH blisteri, kas ievietoti kartona kārbīnās pa 20, 30, 50, 60, 100 apvalkotām tabletēm un vairāku kastīšu iepakojumos pa 200 (2 kastītes pa 100) apvalkotām tabletēm.

Alumīnija/PVH perforēti blisteri ar vienu devu kontūrligzdā, kas ievietoti kartona kārbīnās pa 100 × 1 apvalkotai tabletei.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2000. gada 29. septembris
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2015. gada 20. augusts

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu>.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Keppra 500 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra apvalkotā tablete satur 500 mg levetiracetāma (levetiracetam).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete.

Dzeltenas, 16 mm, iegarenas, ar dalījuma līniju un ar vienā pusē iespiestu kodu “ucb” un “500”.

Dalījuma līnija paredzēta tikai tabletes salaušanai, lai atvieglotu tās norīšanu, nevis tabletes dalīšanai vienādās devās.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Keppra indicēts monoterapijā parciālu krampju ar sekundāru ģeneralizāciju vai bez tās ārstēšanai pieaugušajiem un pusaudžiem no 16 gadu vecuma ar pirmreizēji diagnosticētu epilepsiju.

Keppra indicēts papildterapijai šādos gadījumos:

- parciālu krampju ar sekundāru ģeneralizāciju vai bez tās ārstēšanai ar epilepsiju slimiem pieaugušajiem, pusaudžiem, bērniem un zīdaiņiem no 1 mēneša vecuma;
- mioklonisku krampju ārstēšanai pieaugušajiem un pusaudžiem no 12 gadu vecuma ar juvenīlo mioklonisko epilepsiju;
- primāru ģeneralizētu toniski klonisku krampju ārstēšanā pieaugušajiem un idiopātiskas ģeneralizētas epilepsijas ārstēšanai pusaudžiem no 12 gadu vecuma.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Parciālie krampji

Ieteicamā deva monoterapijai (no 16 gadu vecuma) un papildterapijai ir tāda pati; kā aprakstīts turpmāk.

Visas indikācijas

Pieaugušie (≥ 18 g.v.) un pusaudži (12–17 g.v.), kuru ķermeņa masa ir 50 kg vai vairāk

Terapeitiskā sākuma deva ir 500 mg divas reizes dienā. Šo devu var sākt lietot pirmajā ārstēšanas dienā. Tomēr, pamatojoties uz ārsta novērtējumu par lēkmju samazināšanos salīdzinājumā ar iespējamām blakusparādībām, var dot mazāku sākuma devu 250 mg divas reizes dienā. Pēc divām nedēļām to var palielināt līdz 500 mg divas reizes dienā.

Atkarībā no klīniskās atbildreakcijas un panesamības dienas devu var palielināt līdz 1500 mg divas reizes dienā. Devu drīkst palielināt vai samazināt par 250 mg vai 500 mg divas reizes dienā ik pēc 2 – 4 nedēļām.

Pusaudži (12–17 g.v.), kuru ķermeņa masa ir mazāka par 50 kg, un bērni no 1 mēneša vecuma

Ārstam ir jānozīmē vispiemērotākā zāļu forma, iepakojums un stiprums atbilstoši pacienta ķermeņa masai, vecumam, un nepieciešamajai devai. Devas pielāgošanu, pamatojoties uz ķermeņa masu, skatīt sadaļā *Pediatriskā populācija*.

Pārtraukšana

Ja levetiracetāma lietošana jāpārtrauc, tad ieteicams to darīt pakāpeniski (piemēram, pieaugušiem un pusaudžiem, kuru ķermeņa masa ir lielāka par 50 kg: devu samazināt pa 500 mg divas reizes dienā ik pēc divām līdz četrām nedēļām; zīdaiņiem, vecākiem par 6 mēnešiem, bērniem un pusaudžiem, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 50 kg: devu samazināt par ne vairāk kā 10 mg/kg divas reizes dienā ik pēc divām nedēļām; zīdaiņiem (jaunākiem par 6 mēnešiem): devu samazināt par ne vairāk kā 7 mg/kg divas reizes dienā ik pēc divām nedēļām).

Īpašas pacientu grupas

Gados vecākiem pacientiem (pēc 65 g.v.)

Devu ieteicams pielāgot gados vecākiem pacientiem ar nieru darbības traucējumiem (skatīt “Nieru darbības traucējumi” turpmāk).

Nieru darbības traucējumi

Dienas deva jāizvēlas individuāli atkarībā no nieru darbības.

Pieaugušajiem pacientiem skatīt tabulu turpmāk un pielāgojiet devu kā norādīts. Lai izmantotu šo dozēšanas tabulu, jānosaka pacienta kreatinīna klīrenss (KL_{kr}) ml/min. KL_{kr} ml/min var noteikt pēc seruma kreatinīna (mg/dl) raksturlieluma, pieaugušajiem un pusaudžiem, kuru ķermeņa masa ir 50 kg vai vairāk, ar šādu formulu:

$$KL_{kr} \text{ (ml/min)} = \frac{[140 - \text{vecums (gadi)}] \times \text{masa (kg)}}{72 \times \text{seruma kreatinīns (mg/dl)}} \quad (\times 0,85 \text{ sievietēm})$$

Tad KL_{kr} tiek pielāgots ķermeņa izmēriem (ĶI) sekojoši:

$$KL_{kr} \text{ (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = \frac{KL_{kr} \text{ (ml/min)}}{\text{Personas } \text{ĶI (m}^2\text{)}} \times 1,73$$

Devas korekcijas pieaugušiem un pusaudžu vecuma pacientiem, kuru ķermeņa masa ir lielāka par 50 kg, ar nieru darbības traucējumiem:

Grupa	Kreatinīna klīrenss (ml/min/1,73 m ²)	Deva un lietošanas biežums
Normāli	≥ 80	500 – 1500 mg divas reizes dienā
Viegli	50 – 79	500 – 1000 mg divas reizes dienā
Vidēji smagi	30 – 49	250 – 750 mg divas reizes dienā
Smagi	< 30	250 – 500 mg divas reizes dienā
Pacienti ar terminālu nieru slimību, kam tiek veikta dialīze ⁽¹⁾	-	500 – 1000 mg vienu reizi dienā ⁽²⁾

⁽¹⁾ Pirmā ārstēšanas dienā ar levetiracetāmu ieteicama 750 mg piesātinošā deva.

⁽²⁾ Pēc dialīzes seansa ieteicama 250 – 500 mg papilddeva.

Bērniem, kam ir nieru darbības traucējumi, levetiracetāma deva jāpielāgo atbilstoši nieru funkcijām, jo levetiracetāma klīrenss ir saistīts ar nieru darbību. Šo ieteikumu pamato pētījums, kurā tika iesaistīti pieauguši pacienti ar nieru darbības traucējumiem.

KL_{kr} ml/min/1,73 m² var noteikt pēc seruma kreatinīna (mg/dl) raksturlieluma, pusaudžiem, bērniem un zīdaiņiem, lietojot šādu formulu (Schwartz formula):

$$KL_{kr} \text{ (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = \frac{\text{Augums (cm)} \times k_s}{\text{Seruma Kreatinīns (mg/dl)}}$$

$k_s=0,45$ laikā dzimušajiem bērniem līdz 1 gada vecumam; $k_s=0,55$ bērniem līdz 13 gadiem un pusaudžu meitenēm; $k_s=0,7$ pusaudžu zēniem.

Devas korekcijas zīdaiņiem, bērniem un pusaudžu vecuma pacientiem, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 50 kg, ar nieru darbības traucējumiem:

Grupa	Kreatinīna klīrenss (ml/min/1,73 m ²)	Deva un lietošanas biežums ⁽¹⁾	
		Zīdaiņi no 1 mēneša un jaunāki par 6 mēnešiem	Zīdaiņi no 6 līdz 23 mēnešiem, bērni un pusaudži, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 50 kg
Normāli	≥ 80	7 – 21 mg/kg (0,07 – 0,21 ml/kg) divas reizes dienā	10 – 30 mg/kg (0,10 – 0,30 ml/kg) divas reizes dienā
Viegli	50 – 79	7 – 14 mg/kg (0,07 – 0,14 ml/kg) divas reizes dienā	10 – 20 mg/kg (0,10 – 0,20 ml/kg) divas reizes dienā
Vidēji smagi	30 – 49	3,5 – 10,5 mg/kg (0,035 – 0,105 ml/kg) divas reizes dienā	5 – 15 mg/kg (0,05 – 0,15 ml/kg) divas reizes dienā
Smagi	< 30	3,5 – 7 mg/kg (0,035 – 0,07 ml/kg) divas reizes dienā	5 – 10 mg/kg (0,05 – 0,10 ml/kg) divas reizes dienā
Pacienti ar terminālu nieru slimību, kam tiek veikta dialīze	-	7 – 14 mg/kg (0,07 – 0,14 ml/kg) vienu reizi dienā ^{(2) (4)}	10 – 20 mg/kg (0,10 – 0,20 ml/kg) vienu reizi dienā ^{(3) (5)}

⁽¹⁾ Kepra šķīdums iekšķīgai lietošanai jālieto devā līdz 250 mg, gadījumos, kad ieteicamā deva nevar tikt sasniegta, lietojot vairākas 250 mg tabletes, un pacientiem, kuri nespēj norīt tabletes.

⁽²⁾ Pirmā ārstēšanas dienā ar levetiracetāmu ieteicama 10,5 mg/kg (0,105 ml/kg) piesātinošā deva.

⁽³⁾ Pirmā ārstēšanas dienā ar levetiracetāmu ieteicama 15 mg/kg (0,15 ml/kg) piesātinošā deva.

⁽⁴⁾ Pēc dialīzes seansa ieteicama 3,5 – 7 mg/kg (0,035 – 0,07 ml/kg) papilddeva.

⁽⁵⁾ Pēc dialīzes seansa ieteicama 5 – 10 mg/kg (0,05 – 0,10 ml/kg) papilddeva.

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem deva nav jāmaina. Pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem kreatinīna klīrenss var nenorādīt nieru mazspējas pakāpi. Tāpēc, ja kreatinīna klīrenss ir < 60 ml/min/1,73 m², dienas balstdevu ieteicams samazināt par 50 %.

Pediātriskā populācija

Ārstam jāordinē pacienta vecumam, ķermeņa masai un devai visatbilstošākā zāļu forma, iepakojums un stiprums.

Tabletes nav piemērotas lietošanai zīdaiņiem un bērniem jaunākiem par 6 gadiem. Kepra šķīdums iekšķīgai lietošanai ir piemērotākā zāļu forma lietošanai šajā populācijā. Turklāt, pieejamo tablešu stiprumi nav piemēroti sākotnējai terapijai bērniem, kuri sver mazāk par 25 kg, kā arī pacientiem, kuri nespēj norīt tabletes, vai lietošanai devās līdz 250 mg. Visos iepriekš minētajos gadījumos jālieto Kepra šķīdums iekšķīgai lietošanai.

Monoterapija

Keppra drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem līdz 16 gadiem monoterapijā, līdz šim nav pierādīta.

Dati nav pieejami.

Pusaudžiem (16 un 17 gadus veciem) ar ķermeņa masu 50 kg vai lielāku, ar vai bez sekundārās ģeneralizācijas un nesen diagnosticētas epilepsijas gadījumā ar parciāliem krampjiem.

Lūdzu, skatīt iepriekš minēto sadaļu par pieaugušajiem (≥ 18 gadi) un pusaudžiem (12–17 gadi), kuru svars ir 50 kg vai vairāk.

Papildterapija 6–23 mēnešus veciem zīdaiņiem, bērniem (2–11 g.v.) un pusaudžiem (12–17 g.v.), kuru ķermeņa masa ir mazāka par 50 kg

Keppra šķīdums iekšķīgai lietošanai ir piemērotākā zāļu forma lietošanai zīdaiņiem un bērniem, jaunākiem par 6 gadiem.

Bērniem no 6 gadu vecuma un vecākiem, Keppra šķīdums iekšķīgai lietošanai jālieto gadījumos, kad devas ir mazākas par 250 mg, gadījumos, kad ieteicamā deva nevar tikt sasniegta, lietojot vairākas 250 mg tabletes, un pacientiem, kuri nespēj norīt tabletes.

Visām indikācijām jālieto mazākā efektīvā deva. Sākuma devai bērniem un pusaudžiem, kuru ķermeņa masa ir 25 kg, jābūt 250 mg divas reizes dienā līdz maksimālajai devai 750 mg divas reizes dienā.

Visu indikāciju gadījumā deva bērniem ar ķermeņa masu 50 kg vai lielāku ir tāda pati kā pieaugušajiem.

Visām indikācijām, lūdzu, skatīt iepriekš minēto sadaļu par pieaugušajiem (≥ 18 gadi) un pusaudžiem (12–17 gadi), kuru svars ir 50 kg vai vairāk.

Papildterapija 1–6 mēnešus veciem zīdaiņiem

Šķīdums iekšķīgai lietošanai ir piemērots lietošanai zīdaiņiem.

Lietošanas veids

Apvalkotās tabletes jālieto perorāli; norijot un uzdzerot pietiekamu šķidruma daudzumu, kopā ar ēdienu vai bez tā. Pēc perorālas levetiracetāma lietošanas mutē var būt rūgta garša. Dienas devu lieto divās vienādās reizes devās.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai citiem pirolidona atvasinājumiem, vai jebkuru no

6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Nieru darbības traucējumi

Lietojošiem levetiracetāmu pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, var būt nepieciešama devas pielāgošana. Pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem pirms devas izvēles ieteicams novērtēt nieru darbību (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Akūts nieru bojājums

Levetiracetāma lietošana ļoti retos gadījumos ir saistīta ar akūtu nieru bojājumu, kas var rasties dažas dienas līdz vairākus mēnešus pēc zāļu lietošanas.

Asins šūnu skaits

Retos gadījumos saistībā ar levetiracetāma lietošanu, parasti ārstēšanas sākumā, aprakstīts samazināts asins šūnu skaits (neitropēnija, agranulocitoze, leikopēnija, trombocitopēnija un pancitopēnija).

Ieteicams veikt pilnu asins ainu pacientiem ar izteiktu vājumu, drudzi, atkārtotām infekcijām vai koagulācijas traucējumiem (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pašnāvība

Ir ziņots par pašnāvības mēģinājumiem, pašnāvības domām un pašnāvniecisku uzvedību pacientiem, kuri ārstēti ar pretepilepsijas zālēm (ieskaitot levetiracetāmu). Randomizētu, placebo kontrolētu pētījumu ar pretepilepsijas zālēm metaanalīze uzrāda nedaudz palielinātu pašnāvības domu un uzvedības risku. Šā riska mehānisms nav zināms.

Tādēļ jāuzrauga vai pacientiem nerodas depresija un/vai pašnāvības domas un darbības, un jāapsver atbilstoša ārstēšana. Pacientiem (un pacientu aprūpētājiem) jāiesaka, ka depresijas un/vai pašnāvības domu un darbību rašanās gadījumā jāmeklē medicīniskā palīdzība.

Neparasta un agresīva uzvedība

Levetiracetāms var izraisīt psihotiskus simptomus un uzvedības traucējumus, tai skaitā aizkaitināmību un agresivitāti. Pacientiem, kuri tiek ārstēti ar levetiracetāmu, jāuzrauga psihisko pazīmju rašanās, kas izpaužas kā ievērojamas garastāvokļa un/vai personības izmaiņas. Ja tiek pamanīta šāda uzvedība, jāapsver pielāgota ārstēšana vai pakāpeniska terapijas pārtraukšana. Ja tiek izlemts pārtraukt terapiju, lūdzu, skatīt 4.2. apakšpunktu.

Krampju pasliktināšanās

Tāpat kā citu veidu pretepilepsijas līdzekļi, levetiracetāms var reti saasināt krampju biežumu vai smagumu. Par šo paradoksālo efektu lielākoties tika ziņots pirmajā mēnesī pēc levetiracetāma lietošanas uzsākšanas vai devas palielināšanas, un tas bija atgriezenisks, pārtraucot zāļu lietošanu vai samazinot devu. Pacientiem jāiesaka nekavējoties konsultēties ar ārstu epilepsijas saasināšanās gadījumā.

Ir ziņots, piemēram, par efektivitātes trūkumu vai krampju pasliktināšanos pacientiem ar epilepsiju, kas saistīta ar nātrija sprieguma kanāla alfa apakšvienības 8 (*sodium voltage-gated channel alpha, SCN8A*) mutācijām.

QT intervāla pagarināšanās elektrokardiogrammā

Pēcregistrācijas uzraudzības laikā novēroti reti EKG QT intervāla pagarināšanās gadījumi. Lietojot levetiracetāmu pacientiem ar QTc intervāla pagarināšanos, pacientiem, kas vienlaicīgi tiek ārstēti ar zālēm, kas ietekmē QTc intervālu, vai pacientiem ar attiecīgu, iepriekš esošu sirds slimību vai elektrolītu traucējumiem, jāievēro piesardzība.

Pediatriskā populācija

Tabletes nav piemērotas lietošanai zīdaiņiem un bērniem jaunākiem par 6 gadiem.

Pieejamie dati par lietošanu bērniem neliecina par ietekmi uz augšanu un pubertāti. Tomēr joprojām nav zināms, vai ir ilgstoša ietekme uz mācīšanos, garīgo attīstību, augšanu, endokrīnajām funkcijām, pubertāti un reproduktīvo potenciālu.

Nātrija saturs

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Pretepilepsijas līdzekļi

Klīnisko pētījumu, kuros tika iesaistīti pieaugušie, pirmsregistrācijas dati liecina, ka levetiracetāms neietekmē pašreiz izmantojamo pretepilepsijas līdzekļu (fenitoīna, karbamazepīna, valproiskābes, fenobarbitāla, lamotrigīna, gabapentīna un primidona) koncentrāciju serumā un šie pretepilepsijas līdzekļi neietekmē levetiracetāma farmakokinētiku.

Tāpat kā pieaugušajiem, nav pierādījumu par klīniski nozīmīgu zāļu mijiedarbību bērniem, kas saņem levetiracetāmu līdz 60 mg/kg dienā.

Retrospektīvs farmakokinētiskās mijiedarbības novērtējums ar epilepsiju slimiem bērniem un pusaudžiem (4–17 g.v.) apstiprināja, ka levetiracetāma perorāla papildterapija neietekmē vienlaikus lietota karbamazepīna un valproāta koncentrāciju serumā līdzsvara stāvoklī. Tomēr dati liecina, ka bērniem, kas lieto enzīmus inducējošos pretepilepsijas līdzekļus, levetiracetāma klīrenss palielinās par 20 %. Devas pielāgošana nav nepieciešama.

Probenecīds

Konstatēts, ka probenecīds (500 mg četras reizes dienā) – nieru kanāliņu sekrēcijas blokators – kavē primārā metabolīta, bet ne levetiracetāma renālo klīrensu. Tomēr metabolīta koncentrācija saglabājas zema.

Metotreksāts

Ir ziņots, ka vienlaicīgi lietojot levetiracetāmu un metotreksātu, samazinās metotreksāta klīrenss, izraisot palielinātu/pagarinātu metotreksāta koncentrāciju asinīs, līdz pat potenciāli toksiskam līmenim. Metotreksāta un levetiracetāma līmenis asinīs rūpīgi jāvēro pacientiem, kuri vienlaikus ārstēti ar abām zālēm.

Perorālie pretapaugļošanās līdzekļi un cita farmakokinētiskā mijiedarbība

Levetiracetāms 1000 mg dienas devā neietekmē perorālo pretapaugļošanās līdzekļu (etinilestradiola un levonorgestrela) farmakokinētiku; nemainījās arī endokrīnie raksturlielumi (luteinizējošais hormons un progesterons). Levetiracetāms 2000 mg dienas devā neietekmē digoksīna un varfarīna farmakokinētiku; protrombīna laiks nemainījās. Lietošana vienlaikus ar digoksīnu, perorāliem pretapaugļošanās līdzekļiem un varfarīnu neietekmē levetiracetāma farmakokinētiku.

Caurejas līdzekļi

Ir bijuši atsevišķi ziņojumi par pazeminātu levetiracetāma efektivitāti, ja vienlaicīgi lietots osmotiskas darbības caurejas līdzeklis makrogols un levetiracetāms iekšķīgi. Tādēļ makrogolu nedrīkst lietot iekšķīgi vienu stundu pirms un vienu stundu pēc levetiracetāma lietošanas.

Uzturs un alkohols

Levetiracetāma uzsūkšanās apjomu uzturs neietekmē, taču nedaudz mazinās uzsūkšanās ātrums. Nav pieejami dati par levetiracetāma mijiedarbību ar alkoholu.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā

Reproduktīvā vecuma sievietēm nepieciešama speciālista konsultācija. Ja sieviete plāno grūtniecību, jāpārskata ārstēšana ar levetiracetāmu. Tāpat kā visu citu pretepilepsijas zāļu gadījumā, arī levetiracetāma lietošanu nedrīkst pārtraukt pēkšņi, jo tas var izraisīt krampju lēkmju saasināšanos, kas var nopietni kaitēt sievietei un nedzimušajam bērnam. Vairāku pretepilepsijas līdzekļu lietošana var būt saistīta ar lielāku iedzimtu defektu risku nekā monoterapija (atkarībā no lietotā pretepilepsijas līdzekļa), tādēļ, kad vien iespējams, jāizmanto monoterapija.

Grūtniecība

Liels pēcreģistrācijas datu apjoms par sievietēm, kuras grūtniecības pirmajā trimestrī saņēma levetiracetāmu monoterapijā (vairāk nekā 1800, no kurām vairāk nekā 1500 zāles saņēma grūtniecības 1. trimestrī), neliecina par lielu iedzimtu defektu riska pieaugumu. Pieejami ierobežoti dati par levetiracetāma monoterapijas iedarbību *in utero* uz bērnu neiroloģisko attīstību. Dati, kas iegūti no diviem novērošanas, uz populāciju balstītiem reģistru pētījumiem, kas veikti galvenokārt vienā un tajā pašā datu kopā no Ziemeļvalstīm, un kuros iekļauti vairāk nekā 1000 bērnu, kuri dzimuši sievietēm ar epilepsiju, kuras pirms dzemdībām saņēma levetiracetāma monoterapiju, neliecina par paaugstinātu autiskā spektra vai intelektuālās attīstības traucējumu risku, salīdzinot ar bērniem, kuri dzimuši sievietēm ar epilepsiju, un kuri *in utero* netika pakļauti pretepilepsijas līdzekļu iedarbībai. Vidējais novērošanas laiks bērniem levetiracetāma grupā bija īsāks nekā bērnu grupai, kura netika pakļauta pretepilepsijas līdzekļu iedarbībai (piem., 4,4 gadi salīdzinājumā ar 6,8 gadiem vienā no pētījumiem).

Levetiracetāmu drīkst lietot grūtniecības laikā, ja pēc rūpīgas izvērtēšanas tiek izlemts, ka tas ir klīniski nepieciešams. Šādā gadījumā ieteicama vismazākā efektīvā deva.

Fizioloģiskās izmaiņas grūtniecības laikā var samazināt levetiracetāma koncentrāciju. Grūtniecības laikā novērota levetiracetāma koncentrācijas plazmā samazināšanās. Šī samazināšanās spilgtāk izteikta trešā trimestra laikā (līdz 60 % no pamatkoncentrācijas pirms grūtniecības). Lietojot levetiracetāmu sievietēm grūtniecības laikā, jānodrošina atbilstoša klīniskā aprūpe.

Barošana ar krūti

Levetiracetāms izdalās cilvēka pienā, tāpēc barošana ar krūti nav ieteicama. Tomēr, ja ārstēšana ar levetiracetāmu ir nepieciešama barošanas ar krūti laikā, jāizsver ārstēšanas ieguvums/risks, ņemot vērā barošanas ar krūti nozīmīgumu.

Fertilitāte

Pētījumos ar dzīvniekiem nekonstatēja ietekmi uz fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Klīniskie dati nav pieejami, potenciālais risks cilvēkam nav zināms.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Levetiracetāms maz vai mēreni ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Iespējamās atšķirīgās individuālās jutības dēļ dažiem pacientiem, it īpaši ārstēšanas sākumā vai pēc devas palielināšanas, var būt miegainība vai citi ar centrālo nervu sistēmu saistīti simptomi. Tāpēc pacientiem, kas veic īpašas iemaņas prasību darbu, piemēram, transportlīdzekļu vadīšanu vai mehānismu apkalpošanu, jāievēro piesardzība. Pacienti nav ieteicams vadīt automašīnu vai apkalpot mehānismus, kamēr nav noteikts, ka viņu spējas to darīt nav pavājinātas.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Biežāk novērotās blakusparādības bija nazofaringīts, miegainība, galvassāpes, nogurums un reibonis. Zemāk uzskaitīto blakusparādību profils ir pamatots ar apkopoto placebo kontrolēto klīnisko pētījumu ar visām indikāciju norādēm analīzi, kur kopējais ar levetiracetāmu ārstēto pacientu skaits bija 3416. Šie dati tiek papildināti ar levetiracetāma lietošanu attiecīgajos atklātajos pētījumu pagarinājumos, kā arī ar pēcreģistrācijas pieredzi. Levetiracetāma drošuma profils kopumā ir līdzīgs visās vecuma grupās (pieaugušajiem un pediatrijas pacientiem) un visām apstiprinātajām epilepsijas indikācijām.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Klīniskos pētījumos (pieaugušiem, pusaudžiem, bērniem un zīdaiņiem >1 mēnesi) un lietošanas laikā pēc reģistrācijas novērotās blakusparādības sarindotas tabulā pa sistēmas orgānu grupām un biežuma. Nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā, un to novērotais biežums izteikts šādi: ļoti bieži: ($\geq 1/10$); bieži: ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk: ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$); reti: ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1000$) un ļoti reti: ($< 1/10\,000$).

<u>MedDRA</u> <u>OSK</u>	<u>Biežuma kategorija</u>				
	<u>Ļoti bieži</u>	<u>Bieži</u>	<u>Retāk</u>	<u>Reti</u>	<u>Ļoti reti</u>
<u>Infekcijas</u> <u>un</u> <u>infestācijas</u>	Nazofaringīts			Infekcija	
<u>Asins un</u> <u>limfātiskās</u> <u>sistēmas</u> <u>traucējumi</u>			Trombocitopēnija, leikopēnija	Pancitopēnija, neitropēnija, agranulocitoze	

<u>MedDRA OSK</u>	<u>Biežuma kategorija</u>				
	<u>Loti bieži</u>	<u>Bieži</u>	<u>Retāk</u>	<u>Reti</u>	<u>Loti reti</u>
<u>Imūnās sistēmas traucējumi</u>				Zāļu izraisītas reakcijas ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (DRESS) ⁽¹⁾ , paaugstināta jutība (tai skaitā, angioedēma un anafilakse)	
<u>Vielmaiņas un uztures traucējumi</u>		Anoreksija	Ķermeņa masas samazināšanās, ķermeņa masas palielināšanās	Hiponatrēmija	
<u>Psihiskie traucējumi</u>		Depresija, naidīgums/ agresivitāte, trauksme, bezmiegs, nervozitāte/ aizkaitināmība	Pašnāvības mēģinājums, domas par pašnāvību, psihotiski traucējumi, neparasta uzvedība, halucinācijas, dusmas, apjukums, panikas lēkme, emocionāla labilitāte/ garastāvokļa svārstības, uzbudinājums	Pašnāvība, personības pārmaiņas, domāšanas traucējumi, delīrijs	Obsesīvi kompulsīvi traucējumi ⁽²⁾
<u>Nervu sistēmas traucējumi</u>	Miegainība, galvassāpes	Krampji, līdzsvara traucējumi, reibonis, letarģija, trīce	Amnēzija, atmiņas pasliktināšanās, koordinācijas traucējumi/ataksija, parestēzijas, uzmanības traucējumi	Horeoatetoze, diskinēzija, hiperkinēze, gaitas traucējumi, encefalopātija, krampju saasināšanās, ļaundabīgais neuroleptiskais sindroms ⁽³⁾	
<u>Acu bojājumi</u>			Redzes dubultošanās, neskaidra redze		
<u>Ausu un labirinta bojājumi</u>		Reibonis			
<u>Sirds funkcijas traucējumi</u>				Elektrokardiogramā pagarināts QT	

<u>MedDRA OSK</u>	<u>Biežuma kategorija</u>				
	<u>Loti bieži</u>	<u>Bieži</u>	<u>Retāk</u>	<u>Reti</u>	<u>Loti reti</u>
<u>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības</u>		Klepus			
<u>Kuņģa un zarnu trakta traucējumi</u>		Sāpes vēderā, caureja, dispepsija, vemšana, slikta dūša		Pankreatīts	
<u>Aknu un žults izvades sistēmas traucējumi</u>			Izmainītas aknu proves	Aknu mazspēja, hepatīts	
<u>Ādas un zemādas audu bojājumi</u>		Izsitumi	Alopēcija, ekzēma, nieze	Toksiska epidermas nekrolīze, Stīvensa–Džonsona sindroms ¹ , multiformā eritēma	
<u>Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</u>			Muskuļu vājums, mialģija	Rabdomiolīze un paaugstināts kreatīnfosfokināzes līmenis asinīs ⁽³⁾	
<u>Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi</u>				Akūts nieru bojājums	
<u>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</u>		Astēnija/nogurums			
<u>Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas</u>			Traumas		

⁽¹⁾ Skatīt minēto blakusparādību aprakstu.

⁽²⁾ Pēcreģistrācijas uzraudzībā ir novēroti ļoti reti obsesīvi kompulsīvu traucējumu (OKT) attīstības gadījumi pacientiem, kuriem anamnēzē ir OKT vai psihiski traucējumi.

⁽³⁾ Izplatība ir ievērojami augstāka japāņu izcelsmes pacientiem, salīdzinot ar ne-japāņu izcelsmes pacientiem.

Minēto blakusparādību apraksts

Paaugstinātas jutības reakcijas ar vairāku orgānu iesaisti

Ar levetiracetāmu ārstētiem pacientiem reti ziņots par paaugstinātas jutības reakcijām ar vairāku orgānu iesaisti (pazīstamas arī kā zāļu izraisītas reakcijas ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*, DRESS). Klīniskās izpausmes var attīstīties 2 līdz 8 nedēļu laikā pēc ārstēšanas uzsākšanas. Šo reakciju izpausme ir dažāda, bet tās tipiski izpaužas kā drudzis, izsitumi, sejas tūska, limfadenopātijas, novirzes asins ainā, un var būt saistītas ar dažādu orgānu sistēmu, galvenokārt aknu, iesaisti. Ja ir aizdomas par paaugstinātas jutības reakcijām ar vairāku orgānu iesaisti, levetiracetāma lietošana ir jāpārtrauc.

Anoreksijas risks ir lielāks gadījumos, kad levetiracetāms tiek lietots vienlaicīgi ar topiramātu.

Pārtraucot Keppra lietošanu vairākos alopēcijas gadījumos tika novērota reģenerācija.

Dažos pancitopēnijas gadījumos tika noteikts kaulu smadzeņu nomākums.

Encefalopātijas gadījumus parasti novēroja ārstēšanas sākumā (dažas dienas līdz dažus mēnešus) un tie bija atgriezeniski pēc ārstēšanas pārtraukšanas.

Pediatriskā populācija

Kopā 190 pacienti, vecumā no 1 mēneša līdz jaunāki par 4 gadiem, tika ārstēti ar levetiracetāmu placebo-kontrolētos un atklātajos pētījumu pagarinājumos. Sešdesmit no šiem pacientiem tika ārstēti ar levetiracetāmu placebo kontrolētos pētījumos. 645 pacienti, vecumā no 416 gadiem, tika ārstēti ar levetiracetāmu placebo-kontrolētos un atklātajos pētījumu pagarinājumos. 233 no šiem pacientiem tika ārstēti ar levetiracetāmu placebo kontrolētos pētījumos. Abās šajās pediatrijas vecuma grupās dati ir papildināti ar pēcreģistrācijas pieredzi par levetiracetāma lietošanu.

Papildus, 101 zīdāinis, jaunāks par 12 mēnešiem, tika iekļauts kādā no pēcreģistrācijas drošuma pētījumiem. Netika atklātas jaunas bažas par levetiracetāma drošumu zīdaiņiem ar epilepsiju, jaunākiem par 12 mēnešiem.

Levetiracetāma blakusparādību profils parasti ir līdzīgs visās vecuma grupās un visām apstiprinātajām epilepsijas indikācijām. Drošuma rezultāti pediatrijas pacientiem placebo kontrolētos klīniskos pētījumos bija salīdzināmi ar levetiracetāma drošuma profilu pieaugušajiem, izņemot uzvedības un psihiskās blakusparādības, kas bērniem tika konstatētas biežāk nekā pieaugušiem. Bērniem un pusaudžiem vecumā no 4 līdz 16 gadiem, biežāk nekā citās vecuma grupās vai vispārējā drošuma profilā tika ziņots par vemšanu (ļoti bieži, 11,2 %), aģitāciju (bieži, 3,4 %), garastāvokļa maiņām (bieži, 2,1 %), emocionālu labilitāti (bieži, 1,7 %), agresiju (bieži, 8,2 %), neparastu uzvedību (bieži, 5,6 %) un letarģiju (bieži, 3,9 %). Zīdaiņiem un bērniem vecumā no 1 mēneša līdz jaunākiem par 4 gadiem, biežāk nekā citās vecuma grupās vai vispārējā drošuma profilā tika ziņots par aizkaitināmību (ļoti bieži, 11,7 %) un koordinācijas traucējumi (bieži, 3,3 %).

Dubultmaskētā, placebo kontrolētā, drošuma pētījumā, kurš veidots, lai novērtētu salīdzināmo preparātu ne-pārākumu bērniem tika novērtēta levetiracetāma kognitīvā un neiropsiholoģiskā ietekme 4–16 gadus veciem bērniem ar parciāliem krampjiem. Tika secināts, ka Keppra nebija atšķirīgs (bija ne sliktāks) no placebo attiecībā uz izmaiņām Leiter-R Uzmanības un Atmiņas, Atmiņas struktūras un procesu rādītājos, salīdzinot ar sākotnējiem rādītājiem, vizītes pētījumā iekļauto pacientu populācijā. Rezultāti, kas saistīti ar uzvedības un emocionālo darbību, norādīja pasliktināšanos attiecībā uz agresīvu uzvedību ar levetiracetāmu ārstētiem pacientiem, novērtējot to standartizēti un sistēmiski, izmantojot apstiprinātas veidlapas (CBCL – Achenbach Child Behavior Checklist – Achenbacha bērnu uzvedības pārbaudes veidlapa). Tomēr personām, kas lietoja levetiracetāmu ilgtermiņa atklātā pētījumā, nekonstatēja pasliktināšanos kopumā attiecībā uz pacientu uzvedības un emocionālo darbību; pie tam agresīvas uzvedības mērījumi nebija sliktāki kā sākotnējā vizītē.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par

jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Simptomi

Keppra pārdozēšanas gadījumā novērota miegainība, uzbudinājums, agresivitāte, apziņas traucējumi, elpošanas nomākums un koma.

Pārdozēšanas ārstēšana

Pēc akūtas pārdozēšanas kuņģi var iztukšot, veicot kuņģa skalošanu vai ierosinot vemšanu. Levetiracetāmam nav specifiska antidota. Pārdozēšanas ārstēšana ir simptomātiska, var veikt hemodialīzi. Dialīzes ekstrakcijas efektivitāte levetiracetāmam ir 60 % un primārajam metabolītam – 74 %.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretepilepsijas līdzekļi, citi pretepilepsijas līdzekļi, ATĶ kods: N03AX14. Aktīvā viela – levetiracetāms – ir pirolidona atvasinājums (α -etil-2-okso-1-pirolidīna acetamīda S-enantiomērs), kas ķīmiski nav radniecīgs pašlaik izmantojamām aktīvām vielām ar pretepilepsijas darbību.

Darbības mehānisms

Levetiracetāma darbības mehānisms vēl nav pilnīgi skaidrs. *In vitro* un *in vivo* eksperimenti liecina, ka levetiracetāms neietekmē šūnas pamata raksturlielumus un normālo neurotransmisiju. *In vitro* pētījumi liecina, ka levetiracetāms ietekmē Ca^{2+} intraneironālo līmeni, daļēji inhibējot N-tipa Ca^{2+} kanālus un mazinot Ca^{2+} izdalīšanos no intraneironālajiem krājumiem. Turklāt tas daļēji aptur cinka un b-karbolīnu izraisīto plūsmas samazināšanos GABA un glicīna kanālos. Bez tam *in vitro* pētījumos ir pierādīts, ka levetiracetāmam ir specifiska piesaistes vieta grauzēju smadzenēs. Šī piesaistes vieta ir sinaptiskais vezikulu proteīns 2A, kas, kā tiek uzskatīts, ir iesaistīts vezikulu saplūšanas un neiomediatoru eksocitozes procesos. Levetiracetāmam un tā analogiem ir raksturīga rindas kārtība piesaistē sinaptiskajam vezikulu proteīnam 2A, kas korelē ar to pretkrampju aizsardzības spēju peļu audiogēniskajā epilepsijas modelī. Šī atrade liecina, ka levetiracetāma un sinaptiskā vezikulu proteīna 2A mijiedarbība, šķiet, varētu veicināt medikamenta antiepileptiskās darbības mehānismu.

Farmakodinamiskā iedarbība

Levetiracetāms rada aizsardzību pret parciāliem un primāri ģeneralizētiem krampjiem dažādos dzīvnieku modeļos bez krampjus izraisīša efekta. Primārais metabolīts ir neaktīvs. Cilvēkam efektivitāte gan parciālu, gan ģeneralizētu epileptisku stāvokļu gadījumā (epileptiforms stāvoklis/fotoparoksismāla atbildreakcija) apstiprinājusi plašo konstatēto levetiracetāma farmakoloģisko īpašību spektru.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Papildterapijai parciālu krampju ar vai bez sekundāras ģeneralizācijas ārstēšanai pieaugušajiem, pusaudžiem, bērniem un zīdaiņiem no 1 mēneša vecuma ar epilepsiju.

Pieaugušajiem levetiracetāma efektivitāte pierādīta 3 dubultaklos, placebo kontrolētos pētījumos ar 1000 mg, 2000 mg vai 3000 mg/dienā, sadalot 2 devās, ar ārstēšanās ilgumu līdz 18 nedēļām.

Apkopotā analīze liecina, ka, lietojot stabilu devu (12/14 nedēļas), 27,7 %, 31,6 % un 41,3 % pacientu, kas saņēma attiecīgi 1000, 2000 vai 3000 mg levetiracetāma un 12,6 % pacientu, kas lietoja placebo, sasniedza daļēju sākotnējās krampju biežuma samazināšanos nedēļā par 50 % vai vairāk, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli.

Pediātriskā populācija

Bērniem (no 4 – 16 gadiem) levetiracetāma efektivitāte tika pierādīta dubultmaskētā, placebo kontrolētā pētījumā, kurā bija iesaistīti 198 pacienti, un terapijas ilgums bija 14 nedēļas. Šajā pētījumā pacienti saņēma levetiracetāmu fiksētā devā 60mg/kg/dienā (sadaloši 2 devās). 44,6 % ar levetiracetāmu ārstētiem pacientiem un 19,6 % pacientiem ar placebo bija 50 % vai lielāka daļēja krampju biežuma samazināšanās nedēļā, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli Turpinot ilgstošu ārstēšanu, 11,4 % pacientu nebija krampju vismaz 6 mēnešus un 7,2 % nebija krampju vismaz 1 gadu.

Bērniem (no 1 mēneša līdz jauniekiem par 4 g.v.) levetiracetāma efektivitāte tika noteikta dubultklā, placebo kontrolētā pētījumā, iesaistot 116 pacientus un ar ārstēšanas ilgumu 5 dienas. Šajā pētījumā pacientiem tika noteikta šķīduma iekšķīgai lietošanai dienas deva 20 mg/kg, 25 mg/kg, 40 mg/kg vai 50 mg/kg, pamatojoties uz vecumu titrēšanas grafiku. Šajā pētījumā nepieciešamā devas titrēšana zīdaiņiem no viena mēneša līdz jauniekiem par 6 mēnešiem ir no 20 mg/kg/dienā līdz 40 mg/kg/dienā un zīdaiņiem un bērniem no 6 mēnešiem līdz jauniekiem par 4 gadiem no 25 mg/kg/dienā līdz 50 mg/kg/dienā. Kopējā dienas deva uzņemta divas reizes dienā. Primārais efektivitātes rādītājs bija respondentu līmenis (pacientu procents, kam dienas vidējais daļējas auras lēkmju uzskaites biežums salīdzinot ar izejas datiem samazinājās par 50 %) novērtēts ar centrālo lasītāju izmantojot 48 stundu EEG. Efektivitātes analīzi veidoja 109 pacienti, kam bija vismaz 24 stundu video EEG abos – sākotnējās un vērtēšanas periodos. Par respondentiem tika uzskatīti 43,6 % ar levetiracetāmu ārstēti pacienti un 19,6 % pacienti ar placebo. Atbilstoši rezultāti ir visās vecuma grupās. Turpinot ilgstošu ārstēšanu, 8,6 % pacientu nebija krampju vismaz 6 mēnešus un 7,8 % nebija krampju vismaz 1 gadu. 35 zīdaiņi, jaunieki par 1 gada vecumu ar daļējiem krampjiem, no kuriem 13 bija jaunieki par 6 mēnešiem, tika iekļauti placebo kontrolētos klīniskajos pētījumos.

Monoterapijai daļēju krampju ar vai bez sekundāras ģeneralizācijas ārstēšanai pacientiem no 16 gadu vecuma ar primāri diagnosticētu epilepsiju.

Levetiracetāma monoterapijas efektivitāte 576 pacientiem (16 gadus veciem vai vecākiem) ar pirmreizēji vai neseno diagnosticētu epilepsiju tika pierādīta dubultmaskētā paralēlu grupu ne sliktākas efektivitātes salīdzinājumā ar karbamazepīna ilgstošas darbības zāļu formu (CR).

Pacientiem bija jābūt neprovocētiem krampjiem vai tikai ģeneralizētiem toniski-kloniskiem krampjiem. Pacienti pēc nejaušības principa saņēma karbamazepīnu CR 400 – 1200 mg dienā vai levetiracetāmu 1000 – 3000 mg dienā, ārstēšanas ilgums bija līdz 121 nedēļai atkarībā no atbildes reakcijas.

6 mēnešu periodu bez krampjiem sasniedza 73,0 % levetiracetāma pacientu un 72,8 % pacientu, kas ārstēti ar karbamazepīnu CR; pieļaujamā starpība starp ārstēšanas veidiem bija 0,2 % (95 % CI: -7.8 8.2). Vairāk kā pusei pacientu nebija krampju 12 mēnešus (56,6 % un 58,5 % attiecīgi ar levetiracetāmu un karbamazepīnu CR ārstētiem pacientiem).

Pētījumā, kas atspoguļoja klīnisko praksi, uzturošie pretepilepsijas medikamenti varēja tikt atcelti ierobežotam pacientu skaitam, kas atbildēja uz levetiracetāma papildterapiju (36 pieaugušajiem pacientiem no 69).

Papildterapija mioklonisko krampju ārstēšanā pieaugušajiem un pusaudžiem no 12 gadu vecuma ar Juvenīlo Mioklonisko Epilepsiju.

Levetiracetāma klīniskā efektivitāte tika noteikta 16 nedēļu ilgā dubultklā, placebo kontrolētā pētījumā, ar 12 gadus veciem un vecākiem pacientiem, kuri slimo ar mioklonisku juvenīlu epilepsiju ar dažādiem mioklonisko krampju sindromiem.

Šajā pētījumā levetiracetāms tika dots 3000 mg/dienā, sadalot 2 devās. 58,3 % ar levetiracetāmu un 23,3 % ar placebo ārstētiem pacientiem bija mioklonisko krampju dienu samazināšanās par vismaz 50 % nedēļā. Turpinot ārstēšanu ilgstoši, 28,6 % pacientu neradās miokloniski krampji vismaz 6 mēnešus un 21,0 % neradās miokloniski krampji vismaz 1 gadu.

Papildterapija primāri ģeneralizētu toniski klonisku krampju ārstēšanā pieaugušajiem un pusaudžiem no 12 gadu vecuma ar idiopātisku ģeneralizētu epilepsiju.

Levetiracetāma efektivitāte dažādu sindromu gadījumā (juvenila miokloniska epilepsija, juvenila absansu epilepsija, bērnu absansu epilepsija vai epilepsija ar *Grand Mal* krampjiem pamostoties) tika pierādīta 24 nedēļu dubultmaskētā, placebo kontrolētā pētījumā, kurā bija iesaistīti pieaugušie, pusaudži un neliels skaits bērnu, kuri slimo ar idiopātisku ģeneralizētu epilepsiju ar primāri ģeneralizētiem toniski kloniskiem (PGTK) krampjiem. Šajā pētījumā levetiracetāma deva bija 3000 mg/dienā pieaugušajiem un pusaudžiem vai 60 mg/kg/dienā bērniem, sadalot 2 devās. 72,2 % no pacientiem, ārstētiem ar levetiracetāmu un 45,2 % ar placebo ārstētiem pacientiem bija 50 % uzlabošanās PGTK krampju lēkmēm nedēļā. Turpinot ārstēšanu ilgstoši, 47,4 % pacientu neradās toniski kloniski krampji vismaz 6 mēnešus un 31,5 % toniski kloniski krampji neradās vismaz 1 gadu.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Levetiracetāms ir ļoti labi šķīstošs savienojums ar labu izplatīšanās spēju. Farmakokinētiskais raksturojums ir lineārs ar nelielām atšķirībām gan starp subjektiem, gan katra subjekta organismā. Pēc atkārtotas lietošanas klīrenss nemainās. Nav nekādu atšķirīgu pazīmju, ko noteiktu dzimums, rase vai diennakts cikls. Farmakokinētiskās īpašības veseliem brīvprātīgajiem un epilepsijas pacientiem ir vienādas.

Pilnīgās un lineārās uzsūkšanās dēļ līmenis plazmā nosakāms pēc perorāli lietotās levetiracetāma devas, kas izteikta mg/kg ķermeņa masas. Tāpēc levetiracetāma līmenis plazmā nav jākontrolē.

Pieaugušiem un bērniem ir pierādīta nozīmīga korelācija starp koncentrāciju siekalās un plazmā (siekalu/plazmas koncentrācijas koeficients bija 1–1,7, ja tika lietotas tabletes, un 4 stundas pēc devas lietošanas, ja tika iedzerts šķīdums iekšķīgai lietošanai).

Pieaugušiem un pusaudžiem

Uzsūkšanās

Pēc iekšķīgas lietošanas levetiracetāms ātri uzsūcas. Perorālā absolūtā bioloģiskā pieejamība ir gandrīz 100 %.

Maksimālā koncentrācija plazmā (C_{max}) tiek sasniegta 1,3 stundas pēc devas lietošanas. Līdzsvara koncentrācija tiek sasniegta pēc divu dienu lietošanas divas reizes dienā.

Maksimālā koncentrācija (C_{max}) pēc attiecīgi vienas 1000 mg devas un vairākām 1000 mg devām divas reizes dienā parasti ir attiecīgi 31 un 43 µg/ml.

Uzsūkšanās apjoms nav atkarīgs no devas un to neietekmē uzturs.

Izkliede

Nav pieejamas ziņas par izkriedi cilvēka audos.

Ne levetiracetāms, ne tā primārais metabolīts nozīmīgā daudzumā nesaistās ar plazmas olbaltumiem (< 10 %).

Levetiracetāma izkriedes tilpums ir aptuveni 0,5 – 0,7 l/kg, kas ir tuvu kopējam organisma ūdens tilpumam.

Biotransformācija

Levetiracetāms cilvēka organismā ekstensīvi nemetabolizējas. Svarīgākais metabolisma ceļš (24 % devas) ir acetamīda grupas enzimatiska hidrolīze. Primārā metabolīta ucb L057 veidošanos nenodrošina citohroma P₄₅₀ izoformas. Acetamīda grupas hidrolīze nosakāma daudzos audos, tostarp asins šūnās. Metabolīts ucb L057 ir farmakoloģiski neaktīvs.

Atklāti arī divi nenozīmīgāki metabolīti. Viens tika iegūts pirolidona gredzena hidroksilēšanā (1,6 % devas), bet otrs pirolidona gredzenu atverot (0,9 % devas). Citi neidentificēti savienojumi ir tikai 0,6 % devas.

In vivo ne levetiracetāmam, ne tā primārajam metabolītam nav konstatēta enantiomēriskā interkonversija.

In vitro levetiracetāmam un tā primārajam metabolītam nav atklāta spēja inhibēt svarīgāko cilvēka aknu citohroma P₄₅₀ izoformas (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 un 1A2), glikuroniltransferāzes (UGT1A1 un UGT1A6) un epoksīda hidroksilāzes aktivitāti. Turklāt levetiracetāms neietekmē valproiskābes *in vitro* glikuronizāciju.

Cilvēka hepatocītu kultūrā levetiracetāms neietekmēja vai tam bija neliela ietekme uz CYP1A2, SULT1E1 vai UGT1A1. Levetiracetāms izraisīja mērenu CYP2B6 un CYP3A4 indukciju. *In vitro* un *in vivo* savstarpējās mijiedarbības dati par orālajiem kontraceptīvajiem līdzekļiem, digoksīnu un varfarīnu norāda, ka *in vivo* nav paredzama nozīmīga enzīmu indukcija. Tāpēc Keppra un citu vielu mijiedarbība nevarētu rasties.

Eliminācija

Plazmas pusperiods pieaugušajiem ir 7 ± 1 stunda, kas nemainās ne atkarībā no devas, ne ievadīšanas veida, ne arī atkārtotas lietošanas gadījumā. Vidējais kopējais organisma klīrenss ir 0,96 ml/min/kg.

Svarīgākais izvadīšanas ceļš ir ar urīnu, kas vidēji ir 95 % devas (aptuveni 93 % devas tiek izvadīti 48 stundās). Izvadīšana ar izkārnījumiem ir tikai 0,3 % devas.

Kumulatīvā levetiracetāma un tā primārā metabolīta ekskrecija urīnā pirmās 48 stundās ir attiecīgi 66 % and 24 % devas.

Levetiracetāma un ucb L057 nieru klīrenss ir attiecīgi 0,6 un 4,2 ml/min/kg, kas liecina, ka levetiracetāms tiek izvadīts glomerulārās filtrācijas ceļā ar sekojošu reabsorbciju kanāliņos. Primārais metabolīts papildus filtrācijai kamoliņos tiek izvadīts arī aktīvas kanāliņu sekrēcijas ceļā. Levetiracetāma eliminācija korelē ar kreatinīna klīrensu.

Gados vecākiem pacientiem

Gados vecākiem pacientiem pusperiods palielinās par aptuveni 40 % (10 – 11 stundām). Tas saistīts ar nieru darbības pavājināšanos šai pacientu grupā (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Gan levetiracetāma, gan tā primārā metabolīta šķietamais organisma klīrenss korelē ar kreatinīna klīrensu. Tāpēc pacientiem ar vidēji smagiem un smagiem nieru darbības traucējumiem Keppra dienas balstdevu ieteicams pielāgot kreatinīna klīrensam (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Anūriskiem pieaugušiem pacientiem ar terminālu nieru slimību laikā starp dialīzes seansi un dialīzes seansa laikā pusperiods bija attiecīgi 25 un 3,1 stunda.

Parasta 4 stundu dialīzes seansa laikā levetiracetāma frakcionētā izvadīšana bija 51 %.

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem un vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem nav novērotas nozīmīgas levetiracetāma klīrensa pārmaiņas. Vairumam pacientu ar smagiem aknu darbības traucējumiem

vienlaicīgu nieru darbības traucējumu dēļ levetiracetāma klīrenss samazinājās par vairāk nekā 50 % (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Bērniem (4 – 12 g.v.)

Pēc vienas devas (20 mg/kg) perorālas ievadīšanas ar epilepsiju slimiem bērniem (6–12 g.v.) levetiracetāma pusperiods bija 6,0 stundas. Šķietamais organisma klīrenss ir par aptuveni 30 % lielāks nekā pieaugušiem epilepsijas pacientiem.

Pēc atkārtotas iekšķīgas lietošanas (20–60 mg/kg/dienā) ar epilepsiju slimiem bērniem (4–12 g.v.) levetiracetāms tika ātri absorbēts. Maksimālā koncentrācija plazmā tika novērota 0,5–1 stundu pēc devas lietošanas. Tika novērots, ka maksimālā koncentrācija plazmā un laukums zem līknes palielinājās lineāri un proporcionāli devai. Eliminācijas pusperiods bija apmēram 5 stundas. Šķietamais organisma klīrenss bija 1,1 ml/min/kg.

Zīdaiņiem un bērniem (1 mēn. – 4 g.v.)

Pēc 100 mg/ml šķīduma iekšķīgai lietošanai vienreizējas devas (20 mg/kg) lietošanas ar epilepsiju slimiem bērniem (1 mēn. – 4 g.v.) levetiracetāms tika ātri absorbēts, un maksimālā koncentrācija plazmā tika novērota apmēram 1 stundu pēc devas lietošanas. Farmakokinētikas pētījumu rezultāti liecināja, ka pusperiods bija īsāks (5,3 h) nekā pieaugušiem (7,2 h), un šķietamais klīrenss bija ātrāks (1,5 ml/min/kg) nekā pieaugušiem (0,96 ml/min/kg).

Farmakokinētiskā analīze populācijā veikta pacientiem vecumā no 1 mēneša līdz 16 gadiem; ķermeņa masa nozīmīgi korelēja ar šķietamo klīrensu (paaugstinoties ķermeņa masai paaugstinās klīrenss) un šķietamo izkliedes tilpumu. Abus parametrus iespaido arī vecums. Šis efekts ir izteiktāks jaunākiem zīdaiņiem un samazinājās vecumam pieaugot, kļūstot nenožīmīgs ap 4 gadu vecumu.

Farmakokinētiskās analīzes abās populācijās uzrādīja ap 20 % levetiracetāma šķietamā klīrensa pieaugumu, kad tas tika nozīmēts kopā ar fermentus inducējošiem pretepilepsijas līdzekļiem.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti, iespējamu kancerogenitāti un toksisku ietekmi uz reproduktivitāti un attīstību neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Klīniskos pētījumos nav novērotas blakusparādības, bet konstatētās žurkām un mazākā mērā pelēm, lietojot attiecīgi cilvēkam līdzīgu devu, ar varbūtēju nozīmi klīniskā praksē, ir pārmaiņas aknās, kas liecina par adaptīvu atbildreakciju, piemēram, ķermeņa masas palielināšanās un centrilobulāra hipertrofija, taukainā infiltrācija un paaugstināts aknu enzīmu līmenis plazmā.

Netika novērotas nevēlamas blakusparādības uz tēviņu vai mātīšu fertilitāti vai vairošanos žurkām, lietojot devas līdz 1800 mg/kg/dienā (x 6 maksimālā rekomendētā dienas deva atbilstoši mg/m²) vecākiem un F1 pēcnācējiem.

Divi embrija augļa attīstības pētījumi (EAA) tika veikti uz žurkām pie 400, 1200 un 3600 mg/kg/d devas. Tikai vienā no diviem EAA pētījumiem pie 3600 mg/kg/d novērota viegla augļa masas pazemināšanās, kas ir saistīta ar minimālu pieaugumu skeleta pārmaiņās/nelielām anomālījām. Nebija novērota ietekme uz embriju mirstību un paaugstināta malformāciju incidence. NOAEL (no observed adverse effect level (augstākā noteiktā deva/koncentrācija pie kuras nav novērojami negatīvi efekti)) bija 3600 mg/kg/d grūsnām žurku mātītēm (x 12 maksimālā rekomendētā dienas deva atbilstoši mg/m²) un 1200 mg/kg/d augļiem.

Četri embrija augļa attīstības pētījumi tika veikti ar trušiem pie 200, 600, 800, 1200 un 1800 mg/kg/dn devas. 1800 mg/kg/dn deva izraisīja ievērojamu toksicitāti mātei un augļa masas pazemināšanos

saistībā ar kardiovaskulāru/ skeleta anomāliju pieaugumu auglim. NOAEL bija <200 mg/kg/d mātēm un 200 mg/kg/d auglim (atbilstoši maksimālai rekomendētai dienas devai uz mg/m²). Peri- un post-natālās attīstības pētījumi tika veikti ar žurkām ar levetiracetāma devām 70, 350 un 1800 mg/kg/d. NOAEL bija ≥ 1800 mg/kg/d F0 mātītēm un F1 pēcnācējiem, kas atšķirti no zīdītājas, bija izdzīvojuši, auga un attīstījās (x 6 maksimālā rekomendētā dienas deva atbilstoši mg/m²).

Pētījumi ar jaundzimušām un nepieaugušām žurkām un suņiem pierādīja, ka blakusparādības netika konstatētas nevienā no standarta attīstības vai nobriešanas galapunktiem, lietojot devas līdz 1800 mg/kg/dienā (x 6 – 17 maksimālā rekomendētā dienas deva atbilstoši mg/m²).

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols:

Kroskarmelozes nātrija sāls

Makrogols 6000

Koloidālais bezūdens silīcija dioksīds

Magnija stearāts

Apvalks:

Daļēji hidrolizēts polivinilspirts

Titāna dioksīds (E171)

Makrogols 3350

Talks

Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Alumīnija/PVH blisteri, kas ievietoti kartona kārbīņās pa 10, 20, 30, 50, 60, 100, 120 apvalkotām tabletēm un vairāku kastīšu iepakojumos pa 200 (2 kastītes pa 100) apvalkotām tabletēm.

Alumīnija/PVH perforēti blisteri ar vienu devu kontūrligzdā, kas ievietoti kartona kārbīņās pa 100 × 1 apvalkotai tabletei.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2000. gada 29. septembris
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2015. gada 20. augusts

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu>.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Keppra 750 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra apvalkotā tablete satur 750 mg levetiracetāma (levetiracetam).

Palīgviela ar zināmu iedarbību:

Katra apvalkotā tablete satur 0,19 mg saulrieta dzelteno FCF (E110).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete.

Oranžas, 18 mm, iegarenas, ar dalījuma līniju un ar vienā pusē iespiestu kodu “ucb” un “750”.

Dalījuma līnija paredzēta tikai tabletes salaušanai, lai atvieglotu tās norīšanu, nevis tabletes dalīšanai vienādās devās.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Keppra indicēts monoterapijā parciālu krampju ar sekundāru ģeneralizāciju vai bez tās ārstēšanai pieaugušajiem un pusaudžiem no 16 gadu vecuma ar pirmreizēji diagnosticētu epilepsiju.

Keppra indicēts papildterapijai šādos gadījumos:

- parciālu krampju ar sekundāru ģeneralizāciju vai bez tās ārstēšanai ar epilepsiju slimiem pieaugušajiem, pusaudžiem, bērniem un zīdaiņiem no 1 mēneša vecuma;
- mioklonisku krampju ārstēšanai pieaugušajiem un pusaudžiem no 12 gadu vecuma ar juvenīlo mioklonisko epilepsiju;
- primāru ģeneralizētu toniski klonisku krampju ārstēšanā pieaugušajiem un idiopātiskas ģeneralizētas epilepsijas ārstēšanai pusaudžiem no 12 gadu vecuma.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Parciālie krampji

Ieteicamā deva monoterapijai (no 16 gadu vecuma) un papildterapijai ir tāda pati; kā aprakstīts turpmāk.

Visas indikācijas

Pieaugušie (≥18 g.v.) un pusaudži (12-17 g.v.), kuru ķermeņa masa ir 50 kg vai vairāk

Terapeitiskā sākuma deva ir 500 mg divas reizes dienā. Šo devu var sākt lietot pirmajā ārstēšanas dienā. Tomēr, pamatojoties uz ārsta novērtējumu par lēkmju samazināšanos salīdzinājumā ar iespējamām blakusparādībām, var dot mazāku sākuma devu 250 mg divas reizes dienā. Pēc divām nedēļām to var palielināt līdz 500 mg divas reizes dienā.

Atkarībā no klīniskās atbildreakcijas un panesamības dienas devu var palielināt līdz 1500 mg divas reizes dienā. Devu drīkst palielināt vai samazināt par 250 mg vai 500 mg divas reizes dienā ik pēc 2 – 4 nedēļām.

Pusaudži (12–17 g.v.), kuru ķermeņa masa ir mazāka par 50 kg, un bērni no 1 mēneša vecuma

Ārstam ir jānozīmē vispiemērotākā zāļu forma, iepakojums un stiprums atbilstoši pacienta ķermeņa masai, vecumam, un nepieciešamajai devai. Devas pielāgošanu, pamatojoties uz ķermeņa masu, skatīt sadaļā *Pediatriskā populācija*.

Pārtraukšana

Ja levetiracetāma lietošana jāpārtrauc, tad ieteicams to darīt pakāpeniski (piemēram, pieaugušiem un pusaudžiem, kuru ķermeņa masa ir lielāka par 50 kg: devu samazināt pa 500 mg divas reizes dienā ik pēc divām līdz četrām nedēļām; zīdaiņiem, vecākiem par 6 mēnešiem, bērniem un pusaudžiem, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 50 kg: devu samazināt par ne vairāk kā 10 mg/kg divas reizes dienā ik pēc divām nedēļām; zīdaiņiem (jaunākiem par 6 mēnešiem): devu samazināt par ne vairāk kā 7 mg/kg divas reizes dienā ik pēc divām nedēļām).

Īpašas pacientu grupas

Gados vecākiem pacientiem (pēc 65 g.v.)

Devu ieteicams pielāgot gados vecākiem pacientiem ar nieru darbības traucējumiem (skatīt “Nieru darbības traucējumi” turpmāk).

Nieru darbības traucējumi

Dienas deva jāizvēlas individuāli atkarībā no nieru darbības.

Pieaugušajiem pacientiem skatīt tabulu turpmāk un pielāgojiet devu kā norādīts. Lai izmantotu šo dozēšanas tabulu, jānosaka pacienta kreatinīna klīrenss (KL_{kr}) ml/min. KL_{kr} ml/min. var noteikt pēc seruma kreatinīna (mg/dl) raksturlieluma, pieaugušajiem un pusaudžiem, kuru ķermeņa masa ir 50 kg vai vairāk, ar šādu formulu:

$$KL_{kr} \text{ (ml/min)} = \frac{[140 - \text{vecums (gadi)}] \times \text{masa (kg)}}{72 \times \text{seruma kreatinīns (mg/dl)}} \quad (\times 0,85 \text{ sievietēm})$$

Tad KL_{kr} tiek pielāgots ķermeņa izmēriem (ĶI) sekojoši:

$$KL_{kr} \text{ (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = \frac{KL_{kr} \text{ (ml/min)}}{\text{Personas } \text{ĶI (m}^2\text{)}} \times 1,73$$

Devas korekcijas pieaugušiem un pusaudžu vecuma pacientiem, kuru ķermeņa masa ir lielāka par 50 kg, ar nieru darbības traucējumiem:

Grupa	Kreatinīna klīrenss (ml/min/1,73 m ²)	Deva un lietošanas biežums
Normāli	≥ 80	500 – 1500 mg divas reizes dienā
Viegli	50 – 79	500 – 1000 mg divas reizes dienā
Vidēji smagi	30 – 49	250 – 750 mg divas reizes dienā
Smagi	< 30	250 – 500 mg divas reizes dienā
Pacienti ar terminālu nieru slimību, kam tiek veikta dialīze ⁽¹⁾	-	500 – 1000 mg vienu reizi dienā ⁽²⁾

⁽¹⁾ Pirmā ārstēšanas dienā ar levetiracetāmu ieteicama 750 mg piesātinošā deva.

⁽²⁾ Pēc dialīzes seansa ieteicama 250 – 500 mg papilddeva.

Bērniem, kam ir nieru darbības traucējumi, levetiracetāma deva jāpielāgo atbilstoši nieru funkcijām, jo levetiracetāma klīrenss ir saistīts ar nieru darbību. Šo ieteikumu pamato pētījums, kurā tika iesaistīti pieauguši pacienti ar nieru darbības traucējumiem.

KLkr ml/min/1,73 m² var noteikt pēc seruma kreatinīna (mg/dl) raksturlieluma, pusaudžiem, bērniem un zīdaiņiem, lietojot šādu formulu (Schwartz formula):

$$\text{KLkr (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = \frac{\text{Augums (cm)} \times \text{ks}}{\text{Seruma Kreatinīns (mg/dl)}}$$

ks=0,45 laikā dzimušajiem bērniem līdz 1 gada vecumam; ks=0,55 bērniem līdz 13 gadiem un pusaudžu meitenēm; ks=0,7 pusaudžu zēniem.

Devas korekcijas zīdaiņiem bērniem un pusaudžu vecuma pacientiem, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 50 kg, ar nieru darbības traucējumiem:

Grupa	Kreatinīna klīrenss (ml/min/1,73 m ²)	Deva un lietošanas biežums ⁽¹⁾	
		Zīdaiņi no 1 mēneša un jaunāki par 6 mēnešiem	Zīdaiņi no 6 līdz 23 mēnešiem, bērni un pusaudži, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 50 kg
Normāli	≥ 80	7 – 21 mg/kg (0,07 – 0,21 ml/kg) divas reizes dienā	10 – 30 mg/kg (0,10 – 0,30 ml/kg) divas reizes dienā
Viegli	50 – 79	7 – 14 mg/kg (0,07 – 0,14 ml/kg) divas reizes dienā	10 – 20 mg/kg (0,10 – 0,20 ml/kg) divas reizes dienā
Vidēji smagi	30 – 49	3,5 – 10,5 mg/kg (0,035 – 0,105 ml/kg) divas reizes dienā	5 – 15 mg/kg (0,05 – 0,15 ml/kg) divas reizes dienā
Smagi	< 30	3,5 – 7 mg/kg (0,035 – 0,07 ml/kg) divas reizes dienā	5 – 10 mg/kg (0,05 – 0,10 ml/kg) divas reizes dienā
Pacienti ar terminālu nieru slimību, kam tiek veikta dialīze	-	7 – 14 mg/kg (0,07 – 0,14 ml/kg) vienu reizi dienā ^{(2) (4)}	10 – 20 mg/kg (0,10 – 0,20 ml/kg) vienu reizi dienā ^{(3) (5)}

⁽¹⁾ Kepra šķīdums iekšķīgai lietošanai jālieto devā līdz 250 mg, gadījumos, kad ieteicamā deva nevar tikt sasniegta, lietojot vairākas 250 mg tabletes, un pacientiem, kuri nespēj norīt tabletes.

⁽²⁾ Pirmā ārstēšanas dienā ar levetiracetāmu ieteicama 10,5 mg/kg (0,105 ml/kg) piesātinošā deva.

⁽³⁾ Pirmā ārstēšanas dienā ar levetiracetāmu ieteicama 15 mg/kg (0,15 ml/kg) piesātinošā deva.

⁽⁴⁾ Pēc dialīzes seansa ieteicama 3,5 – 7 mg/kg (0,035 – 0,07 ml/kg) papilddeva.

⁽⁵⁾ Pēc dialīzes seansa ieteicama 5 – 10 mg/kg (0,05 – 0,10 ml/kg) papilddeva.

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem deva nav jāmaina. Pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem kreatinīna klīrenss var nenorādīt nieru mazspējas pakāpi. Tāpēc, ja kreatinīna klīrenss ir < 60 ml/min/1,73 m², dienas balstdevu ieteicams samazināt par 50 %.

Pediatriskā populācija

Ārstam jāordinē pacienta vecumam, ķermeņa masai un devai visatbilstošākā zāļu forma, iepakojums un stiprums.

Tabletes nav piemērotas lietošanai zīdaiņiem un bērniem jaunākiem par 6 gadiem. Kepra šķīdums iekšķīgai lietošanai ir piemērotākā zāļu forma lietošanai šajā populācijā. Turklāt, pieejamo tablešu stiprumi nav piemēroti sākotnējai terapijai bērniem, kuri sver mazāk par 25 kg, kā arī pacientiem, kuri nespēj norīt tabletes, vai lietošanai devās līdz 250 mg. Visos iepriekš minētajos gadījumos jālieto Kepra šķīdums iekšķīgai lietošanai.

Monoterapija

Keppra drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem līdz 16 gadiem monoterapijā, līdz šim nav pierādīta.

Dati nav pieejami.

Pusaudžiem (16 un 17 gadus veciem) ar ķermeņa masu 50 kg vai lielāku, ar vai bez sekundārās ģeneralizācijas un nesen diagnosticētas epilepsijas gadījumā ar parciāliem krampjiem.

Lūdzu, skatīt iepriekš minēto sadaļu par pieaugušajiem (≥ 18 gadi) un pusaudžiem (12–17 gadi), kuru svars ir 50 kg vai vairāk.

Papildterapija 6–23 mēnešus veciem zīdaiņiem, bērniem (2–11 g.v.) un pusaudžiem (12–17 g.v.), kuru ķermeņa masa ir mazāka par 50 kg

Keppra šķīdums iekšķīgai lietošanai ir piemērotākā zāļu forma lietošanai zīdaiņiem un bērniem, jaunākiem par 6 gadiem.

Bērniem no 6 gadu vecuma un vecākiem, Keppra šķīdums iekšķīgai lietošanai jālieto gadījumos, kad devas ir mazākas par 250 mg, gadījumos, kad ieteicamā deva nevar tikt sasniegta, lietojot vairākas 250 mg tabletes, un pacientiem, kuri nespēj norīt tabletes.

Visām indikācijām jālieto mazākā efektīvā deva. Sākuma devai bērniem un pusaudžiem, kuru ķermeņa masa ir 25 kg, jābūt 250 mg divas reizes dienā līdz maksimālajai devai 750 mg divas reizes dienā.

Visu indikāciju gadījumā deva bērniem ar ķermeņa masu 50 kg vai lielāku ir tāda pati kā pieaugušajiem.

Visām indikācijām, lūdzu, skatīt iepriekš minēto sadaļu par *pieaugušajiem (≥ 18 gadi) un pusaudžiem (12–17 gadi), kuru svars ir 50 kg vai vairāk.*

Papildterapija 1–6 mēnešus veciem zīdaiņiem

Šķīdums iekšķīgai lietošanai ir piemērots lietošanai zīdaiņiem.

Lietošanas veids

Apvalkotās tabletes jālieto perorāli; norijot un uzdzerot pietiekamu šķidruma daudzumu, kopā ar ēdienu vai bez tā. Pēc perorālas levetiracetāma lietošanas mutē var būt rūgta garša. Dienas devu lieto divās vienādās reizēs devās.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai citiem pirolidona atvasinājumiem, vai jebkuru no

6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Nieru darbības traucējumi

Lietojošiem levetiracetāmu pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, var būt nepieciešama devas pielāgošana. Pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem pirms devas izvēles ieteicams novērtēt nieru darbību (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Akūts nieru bojājums

Levetiracetāma lietošana ļoti retos gadījumos ir saistīta ar akūtu nieru bojājumu, kas var rasties dažas dienas līdz vairākus mēnešus pēc zāļu lietošanas.

Asins šūnu skaits

Retos gadījumos saistībā ar levetiracetāma lietošanu, parasti ārstēšanas sākumā, aprakstīts samazināts asins šūnu skaits (neitropēnija, agranulocitoze, leikopēnija, trombocitopēnija un pancitopēnija).

Ieteicams veikt pilnu asins ainu pacientiem ar izteiktu vājumu, drudzi, atkārtotām infekcijām vai koagulācijas traucējumiem (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pašnāvība

Ir ziņots par pašnāvības mēģinājumiem, pašnāvības domām un pašnāvniecisku uzvedību pacientiem, kuri ārstēti ar pretepilepsijas zālēm (ieskaitot levetiracetāmu). Randomizētu, placebo kontrolētu pētījumu ar pretepilepsijas zālēm metaanalīze uzrāda nedaudz palielinātu pašnāvības domu un uzvedības risku. Šā riska mehānisms nav zināms.

Tādēļ jāuzrauga vai pacientiem nerodas depresija un/vai pašnāvības domas un darbības, un jāapsver atbilstoša ārstēšana. Pacientiem (un pacientu aprūpētājiem) jāiesaka, ka depresijas un/vai pašnāvības domu un darbību rašanās gadījumā jāmeklē medicīniskā palīdzība.

Neparasta un agresīva uzvedība

Levetiracetāms var izraisīt psihotiskus simptomus un uzvedības traucējumus, tai skaitā aizkaitināmību un agresivitāti. Pacientiem, kuri tiek ārstēti ar levetiracetāmu, jāuzrauga psihisko pazīmju rašanās, kas izpaužas kā ievērojamas garastāvokļa un/vai personības izmaiņas. Ja tiek pamanīta šāda uzvedība, jāapsver pielāgota ārstēšana vai pakāpeniska terapijas pārtraukšana. Ja tiek izlemts pārtraukt terapiju, lūdzu, skatīt 4.2. apakšpunktu.

Krampju pasliktināšanās

Tāpat kā citu veidu pretepilepsijas līdzekļi, levetiracetāms var reti saasināt krampju biežumu vai smagumu. Par šo paradoksālo efektu lielākoties tika ziņots pirmajā mēnesī pēc levetiracetāma lietošanas uzsākšanas vai devas palielināšanas, un tas bija atgriezenisks, pārtraucot zāļu lietošanu vai samazinot devu. Pacientiem jāiesaka nekavējoties konsultēties ar ārstu epilepsijas saasināšanās gadījumā.

Ir ziņots, piemēram, par efektivitātes trūkumu vai krampju pasliktināšanos pacientiem ar epilepsiju, kas saistīta ar nātrija sprieguma kanāla alfa apakšvienības 8 (*sodium voltage-gated channel alpha, SCN8A*) mutācijām.

QT intervāla pagarināšanās elektrokardiogrammā

Pēcregistrācijas uzraudzības laikā novēroti reti EKG QT intervāla pagarināšanās gadījumi. Lietojot levetiracetāmu pacientiem ar QTc intervāla pagarināšanos, pacientiem, kas vienlaicīgi tiek ārstēti ar zālēm, kas ietekmē QTc intervālu, vai pacientiem ar attiecīgu, iepriekš esošu sirds slimību vai elektrolītu traucējumiem, jāievēro piesardzība.

Pediatriskā populācija

Tabletes nav piemērotas lietošanai zīdaiņiem un bērniem jaunākiem par 6 gadiem.

Pieejamie dati par lietošanu bērniem neliecina par ietekmi uz augšanu un pubertāti. Tomēr joprojām nav zināms, vai ir ilgstoša ietekme uz mācīšanos, garīgo attīstību, augšanu, endokrīnajām funkcijām, pubertāti un reproduktīvo potenciālu.

Palīgvielas

Keppra 750 mg apvalkotās tabletes satur krāsvielu E110, kas var izraisīt alerģiskas reakcijas.

Nātrija saturs

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Pretepilepsijas līdzekļi

Klīnisko pētījumu, kuros tika iesaistīti pieaugušie, pirmsregistrācijas dati liecina, ka levetiracetāms neietekmē pašreiz izmantojamo pretepilepsijas līdzekļu (fenitoīna, karbamazepīna, valproiskābes, fenobarbitāla, lamotrigīna, gabapentīna un primidona) koncentrāciju serumā un šie pretepilepsijas līdzekļi neietekmē levetiracetāma farmakokinētiku.

Tāpat kā pieaugušajiem, nav pierādījumu par klīniski nozīmīgu zāļu mijiedarbību bērniem, kas saņem levetiracetāmu līdz 60 mg/kg dienā.

Retrospektīvs farmakokinētiskās mijiedarbības novērtējums ar epilepsiju slimiem bērniem un pusaudžiem (4–17 g.v.) apstiprināja, ka levetiracetāma perorāla papildterapija neietekmē vienlaikus lietota karbamazepīna un valproāta koncentrāciju serumā līdzsvara stāvoklī. Tomēr dati liecina, ka bērniem, kas lieto enzīmus inducējošos pretepilepsijas līdzekļus, levetiracetāma klīrenss palielinās par 20 %. Devas pielāgošana nav nepieciešama.

Probenecīds

Konstatēts, ka probenecīds (500 mg četras reizes dienā) – nieru kanāliņu sekrēcijas blokators – kavē primārā metabolīta, bet ne levetiracetāma renālo klīrensu. Tomēr metabolīta koncentrācija saglabājas zema.

Metotreksāts

Ir ziņots, ka vienlaicīgi lietojot levetiracetāmu un metotreksātu, samazinās metotreksāta klīrenss, izraisot palielinātu/pagarinātu metotreksāta koncentrāciju asinīs, līdz pat potenciāli toksiskam līmenim. Metotreksāta un levetiracetāma līmenis asinīs rūpīgi jāvēro pacientiem, kuri vienlaikus ārstēti ar abām zālēm.

Perorālie pretapaugļošanās līdzekļi un cita farmakokinētiskā mijiedarbība

Levetiracetāms 1000 mg dienas devā neietekmē perorālo pretapaugļošanās līdzekļu (etinilestradiola un levonorgestrela) farmakokinētiku; nemainījās arī endokrīnie raksturlielumi (luteinizējošais hormons un progesterons). Levetiracetāms 2000 mg dienas devā neietekmē digoksīna un varfarīna farmakokinētiku; protrombīna laiks nemainījās. Lietošana vienlaikus ar digoksīnu, perorāliem pretapaugļošanās līdzekļiem un varfarīnu neietekmē levetiracetāma farmakokinētiku.

Caurejas līdzekļi

Ir bijuši atsevišķi ziņojumi par pazeminātu levetiracetāma efektivitāti, ja vienlaicīgi lietots osmotiskas darbības caurejas līdzeklis makrogols un levetiracetāms iekšķīgi. Tādēļ makrogolu nedrīkst lietot iekšķīgi vienu stundu pirms un vienu stundu pēc levetiracetāma lietošanas.

Uzturs un alkohols

Levetiracetāma uzsūkšanās apjomu uzturs neietekmē, taču nedaudz mazinās uzsūkšanās ātrums. Nav pieejami dati par levetiracetāma mijiedarbību ar alkoholu.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā

Reproduktīvā vecuma sievietēm nepieciešama speciālista konsultācija. Ja sieviete plāno grūtniecību, jāpārskata ārstēšana ar levetiracetāmu. Tāpat kā visu citu pretepilepsijas zāļu gadījumā, arī levetiracetāma lietošanu nedrīkst pārtraukt pēkšņi, jo tas var izraisīt krampju lēkmju saasināšanos, kas var nopietni kaitēt sievietei un nedzimušajam bērnam. Vairāku pretepilepsijas līdzekļu lietošana var būt saistīta ar lielāku iedzimtu defektu risku nekā monoterapija (atkarībā no lietotā pretepilepsijas līdzekļa), tādēļ, kad vien iespējams, jāizmanto monoterapija.

Grūtniecība

Liels pēcreģistrācijas datu apjoms par sievietēm, kuras grūtniecības pirmajā trimestrī saņēma levetiracetāmu monoterapijā (vairāk nekā 1800, no kurām vairāk nekā 1500 zāles saņēma grūtniecības 1. trimestrī), neliecina par lielu iedzimtu defektu riska pieaugumu. Pieejami ierobežoti dati par levetiracetāma monoterapijas iedarbību *in utero* uz bērnu neiroloģisko attīstību. Dati, kas iegūti no diviem novērošanas, uz populāciju balstītiem reģistru pētījumiem, kas veikti galvenokārt vienā un tajā pašā datu kopā no Ziemeļvalstīm, un kuros iekļauti vairāk nekā 1000 bērnu, kuri dzimuši sievietēm ar epilepsiju, kuras pirms dzemdībām saņēma levetiracetāma monoterapiju, neliecina par paaugstinātu autiskā spektra vai intelektuālās attīstības traucējumu risku, salīdzinot ar bērniem, kuri dzimuši sievietēm ar epilepsiju, un kuri *in utero* netika pakļauti pretepilepsijas līdzekļu iedarbībai. Vidējais

novērošanas laiks bērniem levetiracetāma grupā bija īsāks nekā bērnu grupai, kura netika pakļauta pretepilepsijas līdzekļu iedarbībai (piem., 4,4 gadi salīdzinājumā ar 6,8 gadiem vienā no pētījumiem). Levetiracetāmu drīkst lietot grūtniecības laikā, ja pēc rūpīgas izvērtēšanas tiek izlemts, ka tas ir klīniski nepieciešams. Šādā gadījumā ieteicama vismazākā efektīvā deva.

Fizioloģiskās izmaiņas grūtniecības laikā var samazināt levetiracetāma koncentrāciju. Grūtniecības laikā novērota levetiracetāma koncentrācijas plazmā samazināšanās. Šī samazināšanās spilgtāk izteikta trešā trimestra laikā (līdz 60 % no pamatkoncentrācijas pirms grūtniecības). Lietojot levetiracetāmu sievietēm grūtniecības laikā, jānodrošina atbilstoša klīniskā aprūpe.

Barošana ar krūti

Levetiracetāms izdalās cilvēka pienā, tāpēc barošana ar krūti nav ieteicama. Tomēr, ja ārstēšana ar levetiracetāmu ir nepieciešama barošanas ar krūti laikā, jāizsver ārstēšanas ieguvums/risks, ņemot vērā barošanas ar krūti nozīmīgumu.

Fertilitāte

Pētījumos ar dzīvniekiem nekonstatēja ietekmi uz fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Klīniskie dati nav pieejami, potenciālais risks cilvēkam nav zināms.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Levetiracetāms maz vai mēreni ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Iespējamās atšķirīgās individuālās jutības dēļ dažiem pacientiem, it īpaši ārstēšanas sākumā vai pēc devas palielināšanas, var būt miegainība vai citi ar centrālo nervu sistēmu saistīti simptomi. Tāpēc pacientiem, kas veic īpašas iemaņas prasību darbu, piemēram, transportlīdzekļu vadīšanu vai mehānismu apkalpošanu, jāievēro piesardzība. Pacientiem nav ieteicams vadīt automašīnu vai apkalpot mehānismus, kamēr nav noteikts, ka viņu spējas to darīt nav pavājinātas.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Biežāk novērotās blakusparādības bija nazofaringīts, miegainība, galvassāpes, nogurums un reibonis. Zemāk uzskaitīto blakusparādību profils ir pamatots ar apkopoto placebo kontrolēto klīnisko pētījumu ar visām indikāciju norādēm analīzi, kur kopējais ar levetiracetāmu ārstēto pacientu skaits bija 3416. Šie dati tiek papildināti ar levetiracetāma lietošanu attiecīgajos atklātajos pētījumu pagarinājumos, kā arī ar pēcreģistrācijas pieredzi. Levetiracetāma drošuma profils kopumā ir līdzīgs visās vecuma grupās (pieaugušajiem un pediatrijas pacientiem) un visām apstiprinātajām epilepsijas indikācijām.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Klīniskos pētījumos (pieaugušiem, pusaudžiem, bērniem un zīdaiņiem >1 mēnesi) un lietošanas laikā pēc reģistrācijas novērotās blakusparādības sarindotas tabulā pa sistēmas orgānu grupām un biežuma. Nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā, un to novērotais biežums izteikts šādi: ļoti bieži: ($\geq 1/10$); bieži: ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk: ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$); reti: ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1000$) un ļoti reti: ($< 1/10\,000$).

<u>MedDRA</u> <u>OSK</u>	<u>Biežuma kategorija</u>				
	<u>Ļoti bieži</u>	<u>Bieži</u>	<u>Retāk</u>	<u>Reti</u>	<u>Ļoti reti</u>
<u>Infekcijas</u> <u>un</u> <u>infestācijas</u>	Nazofaringīts			Infekcija	
<u>Asins un</u> <u>limfātiskās</u> <u>sistēmas</u> <u>traucējumi</u>			Trombocitopēnija, leikopēnija	Pancitopēnija, neitropēnija, agranulocitoze	

<u>MedDRA OSK</u>	<u>Biežuma kategorija</u>				
	<u>Ļoti bieži</u>	<u>Bieži</u>	<u>Retāk</u>	<u>Reti</u>	<u>Ļoti reti</u>
<u>Imūnās sistēmas traucējumi</u>				Zāļu izraisītas reakcijas ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (DRESS) ⁽¹⁾ , paaugstināta jutība (tai skaitā, angioedēma un anafilakse)	
<u>Vielmaiņas un uztures traucējumi</u>		Anoreksija	Ķermeņa masas samazināšanās, ķermeņa masas palielināšanās	Hiponatrēmija	
<u>Psihiskie traucējumi</u>		Depresija, naidīgums/ agresivitāte, trauksme, bezmiegs, nervozitāte/ aizkaitināmība	Pašnāvības mēģinājums, domas par pašnāvību, psihotiski traucējumi, neparasta uzvedība, halucinācijas, dusmas, apjukums, panikas lēkme, emocionāla labilitāte/ garastāvokļa svārstības, uzbudinājums	Pašnāvība, personības pārmaiņas, domāšanas traucējumi, delīrijs	Obsesīvi kompulsīvi traucējumi ⁽²⁾
<u>Nervu sistēmas traucējumi</u>	Miegainība, galvassāpes	Krampji, līdzsvara traucējumi, reibonis, letarģija, trīce	Amnēzija, atmiņas pasliktināšanās, koordinācijas traucējumi/ataksija, parestēzijas, uzmanības traucējumi	Horeoatetoze, diskinēzija, hiperkinēze, gaitas traucējumi, encefalopātija, krampju saasināšanās, ļaundabīgais neiroleptiskais sindroms ⁽³⁾	
<u>Acu bojājumi</u>			Redzes dubultošanās, neskaidra redze		
<u>Ausu un labirinta bojājumi</u>		Reibonis			
<u>Sirds funkcijas traucējumi</u>				Elektrokardiogramā pagarināts QT	

<u>MedDRA OSK</u>	<u>Biežuma kategorija</u>				
	<u>Ļoti bieži</u>	<u>Bieži</u>	<u>Retāk</u>	<u>Reti</u>	<u>Ļoti reti</u>
<u>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības</u>		Klepus			
<u>Kuņģa un zarnu trakta traucējumi</u>		Sāpes vēderā, caureja, dispepsija, vemšana, slikta dūša		Pankreatīts	
<u>Aknu un žults izvades sistēmas traucējumi</u>			Izmainītas aknu proves	Aknu mazspēja, hepatīts	
<u>Ādas un zemādas audu bojājumi</u>		Izsitumi	Alopēcija, ekzēma, nieze	Toksiska epidermas nekrolīze, Stīvensa–Džonsona sindroms, multiformā eritēma	
<u>Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</u>			Muskuļu vājums, mialģija	Rabdomiolīze un paaugstināts kreatīnfosfokināzes līmenis asinīs ⁽³⁾	
<u>Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi</u>				Akūts nieru bojājums	
<u>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</u>		Astēnija/nogurums			
<u>Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas</u>			Traumas		

⁽¹⁾ Skatīt minēto blakusparādību aprakstu.

⁽²⁾ Pēcreģistrācijas uzraudzībā ir novēroti ļoti reti obsesīvi kompulsīvu traucējumu (OKT) attīstības gadījumi pacientiem, kuriem anamnēzē ir OKT vai psihiski traucējumi.

⁽³⁾ Izplatība ir ievērojami augstāka japāņu izcelsmes pacientiem, salīdzinot ar ne-japāņu izcelsmes pacientiem.

Minēto blakusparādību apraksts

Paaugstinātas jutības reakcijas ar vairāku orgānu iesaisti

Ar levetiracetāmu ārstētiem pacientiem reti ziņots par paaugstinātas jutības reakcijām ar vairāku orgānu iesaisti (pazīstamas arī kā zāļu izraisītas reakcijas ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*, DRESS). Klīniskās izpausmes var attīstīties 2 līdz 8 nedēļu laikā pēc ārstēšanas uzsākšanas. Šo reakciju izpausme ir dažāda, bet tās tipiski izpaužas kā drudzis, izsitumi, sejas tūska, limfadenopātijas, novirzes asins ainā, un var būt saistītas ar dažādu orgānu sistēmu, galvenokārt aknu, iesaisti. Ja ir aizdomas par paaugstinātas jutības reakcijām ar vairāku orgānu iesaisti, levetiracetāma lietošana ir jāpārtrauc.

Anoreksijas risks ir lielāks gadījumos, kad levetiracetāms tiek lietots vienlaicīgi ar topiramātu.

Pārtraucot Keppra lietošanu vairākos alopēcijas gadījumos tika novērota reģenerācija.

Dažos pancitopēnijas gadījumos tika noteikts kaulu smadzeņu nomākums.

Encefalopātijas gadījumus parasti novēroja ārstēšanas sākumā (dažas dienas līdz dažus mēnešus) un tie bija atgriezeniski pēc ārstēšanas pārtraukšanas.

Pediatriskā populācija

Kopā 190 pacienti, vecumā no 1 mēneša līdz jaunāki par 4 gadiem, tika ārstēti ar levetiracetāmu placebo-kontrolētos un atklātajos pētījumu pagarinājumos. Sešdesmit no šiem pacientiem tika ārstēti ar levetiracetāmu placebo kontrolētos pētījumos. 645 pacienti, vecumā no 4-16 gadiem, tika ārstēti ar levetiracetāmu placebo-kontrolētos un atklātajos pētījumu pagarinājumos. 233 no šiem pacientiem tika ārstēti ar levetiracetāmu placebo kontrolētos pētījumos. Abās šajās pediatrijas vecuma grupās dati ir papildināti ar pēcreģistrācijas pieredzi par levetiracetāma lietošanu.

Papildus, 101 zīdāinis, jaunāks par 12 mēnešiem, tika iekļauts kādā no pēcreģistrācijas drošuma pētījumiem. Netika atklātas jaunas bažas par levetiracetāma drošumu zīdaiņiem ar epilepsiju, jaunākiem par 12 mēnešiem.

Levetiracetāma blakusparādību profils parasti ir līdzīgs visās vecuma grupās un visām apstiprinātajām epilepsijas indikācijām. Drošuma rezultāti pediatrijas pacientiem placebo kontrolētos klīniskos pētījumos bija salīdzināmi ar levetiracetāma drošuma profilu pieaugušajiem, izņemot uzvedības un psihiskās blakusparādības, kas bērniem tika konstatētas biežāk nekā pieaugušiem. Bērniem un pusaudžiem vecumā no 4 līdz 16 gadiem, biežāk nekā citās vecuma grupās vai vispārējā drošuma profilā tika ziņots par vemšanu (ļoti bieži, 11,2 %), aģitāciju (bieži, 3,4 %), garastāvokļa maiņām (bieži, 2,1 %), emocionālu labilitāti (bieži, 1,7 %), agresiju (bieži, 8,2 %), neparastu uzvedību (bieži, 5,6 %) un letargiju (bieži, 3,9 %). Zīdaiņiem un bērniem vecumā no 1 mēneša līdz jaunākiem par 4 gadiem, biežāk nekā citās vecuma grupās vai vispārējā drošuma profilā tika ziņots par aizkaitināmību (ļoti bieži, 11,7 %) un koordinācijas traucējumi (bieži, 3,3 %).

Dubultmaskētā, placebo kontrolētā, drošuma pētījumā, kurš veidots, lai novērtētu salīdzināmo preparātu ne-pārākumu bērniem tika novērtēta levetiracetāma kognitīvā un neiropsiholoģiskā ietekme 4–16 gadus veciem bērniem ar parciāliem krampjiem. Tika secināts, ka Keppra nebija atšķirīgs (bija ne sliktāks) no placebo attiecībā uz izmaiņām Leiter-R Uzmanības un Atmiņas, Atmiņas struktūras un procesu rādītājos, salīdzinot ar sākotnējiem rādītājiem, vizītes pētījumā iekļauto pacientu populācijā. Rezultāti, kas saistīti ar uzvedības un emocionālo darbību, norādīja pasliktināšanos attiecībā uz agresīvu uzvedību ar levetiracetāmu ārstētiem pacientiem, novērtējot to standartizēti un sistēmiski, izmantojot apstiprinātas veidlapas (CBCL – Achenbach Child Behavior Checklist – Achenbaha bērnu uzvedības pārbaudes veidlapa). Tomēr personām, kas lietoja levetiracetāmu ilgtermiņa atklātā pētījumā, nekonstatēja pasliktināšanos kopumā attiecībā uz pacientu uzvedības un emocionālo darbību; pie tam agresīvas uzvedības mērījumi nebija sliktāki kā sākotnējā vizītē.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par

jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Simptomi

Keppra pārdozēšanas gadījumā novērota miegainība, uzbudinājums, agresivitāte, apziņas traucējumi, elpošanas nomākums un koma.

Pārdozēšanas ārstēšana

Pēc akūtas pārdozēšanas kuņģi var iztukšot, veicot kuņģa skalošanu vai ierosinot vemšanu. Levetiracetāmam nav specifiska antidota. Pārdozēšanas ārstēšana ir simptomātiska, var veikt hemodialīzi. Dialīzes ekstrakcijas efektivitāte levetiracetāmam ir 60 % un primārajam metabolītam – 74 %.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretepilepsijas līdzekļi, citi pretepilepsijas līdzekļi, ATĶ kods: N03AX14.

Aktīvā viela – levetiracetāms – ir pirolidona atvasinājums (α -etil-2-okso-1-pirolidīna acetamīda S-enantiomērs), kas ķīmiski nav radniecīgs pašlaik izmantojamām aktīvām vielām ar pretepilepsijas darbību.

Darbības mehānisms

Levetiracetāma darbības mehānisms vēl nav pilnīgi skaidrs. *In vitro* un *in vivo* eksperimenti liecina, ka levetiracetāms neietekmē šūnas pamata raksturlielumus un normālo neurotransmisiju.

In vitro pētījumi liecina, ka levetiracetāms ietekmē Ca^{2+} intraneironālo līmeni, daļēji inhibējot N-tipa Ca^{2+} kanālus un mazinot Ca^{2+} izdalīšanos no intraneironālajiem krājumiem. Turklāt tas daļēji aptur cinka un b-karbolīnu izraisīto plūsmas samazināšanos GABA un glicīna kanālos. Bez tam *in vitro* pētījumos ir pierādīts, ka levetiracetāmam ir specifiska piesaistes vieta grauzēju smadzenēs. Šī piesaistes vieta ir sinaptiskais vezikulu proteīns 2A, kas, kā tiek uzskatīts, ir iesaistīts vezikulu saplūšanas un neiomediatoru eksocitozes procesos. Levetiracetāmam un tā analogiem ir raksturīga rindas kārtība piesaistē sinaptiskajam vezikulu proteīnam 2A, kas korelē ar to pretkrampju aizsardzības spēju peļu audiogēniskajā epilepsijas modelī. Šī atrade liecina, ka levetiracetāma un sinaptiskā vezikulu proteīna 2A mijiedarbība, šķiet, varētu veicināt medikamenta antiepileptiskās darbības mehānismu.

Farmakodinamiskā iedarbība

Levetiracetāms rada aizsardzību pret parciāliem un primāri ģeneralizētiem krampjiem dažādos dzīvnieku modeļos bez krampjus izraisoša efekta. Primārais metabolīts ir neaktīvs.

Cilvēkam efektivitāte gan parciālu, gan ģeneralizētu epileptisku stāvokļu gadījumā (epileptiforms stāvoklis/fotoparoksismāla atbildereakcija) apstiprinājusi plašo konstatēto levetiracetāma farmakoloģisko īpašību spektru.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Papildterapijai parciālu krampju ar vai bez sekundāras ģeneralizācijas ārstēšanai pieaugušajiem, pusaudžiem, bērniem un zīdaiņiem no 1 mēneša vecuma ar epilepsiju.

Pieaugušajiem levetiracetāma efektivitāte pierādīta 3 dubultaklos, placebo kontrolētos pētījumos ar 1000 mg, 2000 mg vai 3000 mg/dienā, sadalot 2 devās, ar ārstēšanās ilgumu līdz 18 nedēļām. Apkopotā analīze liecina, ka, lietojot stabilu devu (12/14 nedēļas), 27,7 %, 31,6 % un 41,3 % pacientu, kas saņēma attiecīgi 1000, 2000 vai 3000 mg levetiracetāma un 12,6 % pacientu, kas lietoja placebo, sasniedza daļēju sākotnējās krampju biežuma samazināšanos nedēļā par 50 % vai vairāk, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli.

Pediatriskā populācija

Bērniem (no 4 – 16 gadiem) levetiracetāma efektivitāte tika pierādīta dubultmaskētā, placebo kontrolētā pētījumā, kurā bija iesaistīti 198 pacienti, un terapijas ilgums bija 14 nedēļas. Šajā pētījumā pacienti saņēma levetiracetāmu fiksētā devā 60mg/kg/dienā (sadalot 2 devās).

44,6 % ar levetiracetāmu ārstētiem pacientiem un 19,6 % pacientiem ar placebo bija 50 % vai lielāka daļēja krampju biežuma samazināšanās nedēļā, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli Turpinot ilgstošu ārstēšanu, 11,4 % pacientu nebija krampju vismaz 6 mēnešus un 7,2 % nebija krampju vismaz 1 gadu.

Bērniem (no 1 mēneša līdz jaunākiem par 4 g.v.) levetiracetāma efektivitāte tika noteikta dubultklā, placebo kontrolētā pētījumā, iesaistot 116 pacientus un ar ārstēšanas ilgumu 5 dienas. Šajā pētījumā pacientiem tika noteikta šķīduma iekšķīgai lietošanai dienas deva 20 mg/kg, 25 mg/kg, 40 mg/kg vai 50 mg/kg, pamatojoties uz vecuma titrēšanas grafiku. Šajā pētījumā nepieciešamā devas titrēšana zīdaiņiem no viena mēneša līdz jaunākiem par 6 mēnešiem ir no 20 mg/kg/dienā līdz 40 mg/kg/dienā un zīdaiņiem un bērniem no 6 mēnešiem līdz jaunākiem par 4 gadiem no 25 mg/kg/dienā līdz 50 mg/kg/dienā. Kopējā dienas deva uzņemta divas reizes dienā.

Primārais efektivitātes rādītājs bija respondentu līmenis (pacientu procents, kam dienas vidējais daļējais auras lēkmju uzskaites biežums salīdzinot ar izejas datiem samazinājās par 50 %) novērtēts ar centrālo lasītāju izmantojot 48 stundu EEG. Efektivitātes analīzi veidoja 109 pacienti, kam bija vismaz 24 stundu video EEG abos – sākotnējās un vērtēšanas periodos. Par respondentiem tika uzskatīti 43,6 % ar levetiracetāmu ārstēti pacienti un 19,6 % pacienti ar placebo. Atbilstoši rezultāti ir visās vecuma grupās. Turpinot ilgstošu ārstēšanu, 8,6 % pacientu nebija krampju vismaz 6 mēnešus un 7,8 % nebija krampju vismaz 1 gadu.

35 zīdaiņi, jaunāki par 1 gada vecumu ar daļējiem krampjiem, no kuriem 13 bija jaunāki par 6 mēnešiem, tika iekļauti placebo kontrolētos klīniskajos pētījumos.

Monoterapijai daļēju krampju ar vai bez sekundāras ģeneralizācijas ārstēšanai pacientiem no 16 gadu vecuma ar primāri diagnosticētu epilepsiju.

Levetiracetāma monoterapijas efektivitāte 576 pacientiem (16 gadus veciem vai vecākiem) ar pirmreizēji vai neseno diagnosticētu epilepsiju tika pierādīta dubultmaskētā paralēlu grupu ne sliktākas efektivitātes salīdzinājumā ar karbamazepīna ilgstošas darbības zāļu formu (CR).

Pacientiem bija jābūt neprovocētiem krampjiem vai tikai ģeneralizētiem toniski-kloniskiem krampjiem. Pacienti pēc nejaušības principa saņēma karbamazepīnu CR 400 – 1200 mg dienā vai levetiracetāmu 1000 – 3000 mg dienā, ārstēšanas ilgums bija līdz 121 nedēļai atkarībā no atbildes reakcijas.

6 mēnešu periodu bez krampjiem sasniedza 73,0 % levetiracetāma pacientu un 72,8 % pacientu, kas ārstēti ar karbamazepīnu CR; pieļaujamā starpība starp ārstēšanas veidiem bija 0,2 % (95 % CI: -7.8 8.2). Vairāk kā pusei pacientu nebija krampju 12 mēnešus (56,6 % un 58,5 % attiecīgi ar levetiracetāmu un karbamazepīnu CR ārstētiem pacientiem).

Pētījumā, kas atspoguļoja klīnisko praksi, uzturošie pretepilepsijas medikamenti varēja tikt atcelti ierobežotam pacientu skaitam, kas atbildēja uz levetiracetāma papildterapiju (36 pieaugušajiem pacientiem no 69).

Papildterapija mioklonisko krampju ārstēšanā pieaugušajiem un pusaudžiem no 12 gadu vecuma ar Juvenilo Mioklonisko Epilepsiju.

Levetiracetāma klīniskā efektivitāte tika noteikta 16 nedēļu ilgā dubultklā, placebo kontrolētā pētījumā, ar 12 gadus veciem un vecākiem pacientiem, kuri slimo ar mioklonisku juvenīlu epilepsiju ar dažādiem mioklonisko krampju sindromiem.

Šajā pētījumā levetiracetāms tika dots 3000 mg/dienā, sadalot 2 devās. 58,3 % ar levetiracetāmu un 23,3 % ar placebo ārstētiem pacientiem bija mioklonisko krampju dienu samazināšanās par vismaz 50 % nedēļā. Turpinot ārstēšanu ilgstoši, 28,6 % pacientu neradās miokloniski krampji vismaz 6 mēnešus un 21,0 % neradās miokloniski krampji vismaz 1 gadu.

Papildterapija primāri ģeneralizētu toniski klonisku krampju ārstēšanā pieaugušajiem un pusaudžiem no 12 gadu vecuma ar idiopātisku ģeneralizētu epilepsiju.

Levetiracetāma efektivitāte dažādu sindromu gadījumā (juvenila miokloniska epilepsija, juvenila absansu epilepsija, bērnu absansu epilepsija vai epilepsija ar *Grand Mal* krampjiem pamostoties) tika pierādīta 24 nedēļu dubultmaskētā, placebo kontrolētā pētījumā, kurā bija iesaistīti pieaugušie, pusaudži un neliels skaits bērnu, kuri slimo ar idiopātisku ģeneralizētu epilepsiju ar primāri ģeneralizētiem toniski kloniskiem (PÇTK) krampjiem.

Šajā pētījumā levetiracetāma deva bija 3000 mg/dienā pieaugušajiem un pusaudžiem vai 60 mg/kg/dienā bērniem, sadalot 2 devās.

72,2 % no pacientiem, ārstētiem ar levetiracetāmu un 45,2 % ar placebo ārstētiem pacientiem bija 50 % uzlabošanās PÇTK krampju lēkmēm nedēļā. Turpinot ārstēšanu ilgstoši, 47,4 % pacientu neradās toniski kloniski krampji vismaz 6 mēnešus un 31,5 % toniski kloniski krampji neradās vismaz 1 gadu.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Levetiracetāms ir ļoti labi šķīstošs savienojums ar labu izplatīšanās spēju. Farmakokinētiskais raksturojums ir lineārs ar nelielām atšķirībām gan starp subjektiem, gan katra subjekta organismā. Pēc atkārtotas lietošanas klīrenss nemainās. Nav nekādu atšķirīgu pazīmju, ko noteiktu dzimums, rase vai diennakts cikls. Farmakokinētiskās īpašības veseliem brīvprātīgajiem un epilepsijas pacientiem ir vienādas.

Pilnīgās un lineārās uzsūkšanās dēļ līmenis plazmā nosakāms pēc perorāli lietotās levetiracetāma devas, kas izteikta mg/kg ķermeņa masas. Tāpēc levetiracetāma līmenis plazmā nav jākontrolē.

Pieaugušiem un bērniem ir pierādīta nozīmīga korelācija starp koncentrāciju siekalās un plazmā (siekalu/plazmas koncentrācijas koeficients bija 1–1,7, ja tika lietotas tabletes, un 4 stundas pēc devas lietošanas, ja tika iedzerts šķīdums iekšķīgai lietošanai).

Pieaugušiem un pusaudžiem

Uzsūkšanās

Pēc iekšķīgas lietošanas levetiracetāms ātri uzsūcas. Perorālā absolūtā bioloģiskā pieejamība ir gandrīz 100 %.

Maksimālā koncentrācija plazmā (C_{max}) tiek sasniegta 1,3 stundas pēc devas lietošanas. Līdzsvara koncentrācija tiek sasniegta pēc divu dienu lietošanas divas reizes dienā.

Maksimālā koncentrācija (C_{max}) pēc attiecīgi vienas 1000 mg devas un vairākām 1000 mg devām divas reizes dienā parasti ir attiecīgi 31 un 43 µg/ml.

Uzsūkšanās apjoms nav atkarīgs no devas un to neietekmē uzturs.

Izkliede

Nav pieejamas ziņas par izkriedi cilvēka audos.

Ne levetiracetāms, ne tā primārais metabolīts nozīmīgā daudzumā nesaistās ar plazmas olbaltumiem (< 10 %).

Levetiracetāma izkriedes tilpums ir aptuveni 0,5 – 0,7 l/kg, kas ir tuvu kopējam organisma ūdens tilpumam.

Biotransformācija

Levetiracetāms cilvēka organismā ekstensīvi nemetabolizējas. Svarīgākais metabolisma ceļš (24 % devas) ir acetamīda grupas enzimatiska hidrolīze. Primārā metabolīta ucb L057 veidošanos nenodrošina citohroma P₄₅₀ izoformas. Acetamīda grupas hidrolīze nosakāma daudzajos audos, tostarp asinīs šūnās. Metabolīts ucb L057 ir farmakoloģiski neaktīvs.

Atklāti arī divi nenozīmīgāki metabolīti. Viens tika iegūts pirolidona gredzena hidroksilēšanā (1,6 % devas), bet otrs pirolidona gredzenu atverot (0,9 % devas). Citi neidentificēti savienojumi ir tikai 0,6 % devas.

In vivo ne levetiracetāmam, ne tā primārajam metabolītam nav konstatēta enantiomēriskā interkonversija.

In vitro levetiracetāmam un tā primārajam metabolītam nav atklāta spēja inhibēt svarīgāko cilvēka aknu citohroma P₄₅₀ izoformas (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 un 1A2), glikuroniltransferāzes (UGT1A1 un UGT1A6) un epoksīda hidroksilāzes aktivitāti. Turklāt levetiracetāms neietekmē valproiskābes *in vitro* glikuronizāciju.

Cilvēka hepatocītu kultūrā levetiracetāms neietekmēja vai tam bija neliela ietekme uz CYP1A2, SULT1E1 vai UGT1A1. Levetiracetāms izraisīja mērenu CYP2B6 un CYP3A4 indukciju. *In vitro* un *in vivo* savstarpējās mijiedarbības dati par orālajiem kontraceptīvajiem līdzekļiem, digoksīnu un varfarīnu norāda, ka *in vivo* nav paredzama nozīmīga enzīmu indukcija. Tāpēc Keppra un citu vielu mijiedarbība nevarētu rasties.

Eliminācija

Plazmas pusperiods pieaugušajiem ir 7 ± 1 stunda, kas nemainās ne atkarībā no devas, ne ievadīšanas veida, ne arī atkārtotas lietošanas gadījumā. Vidējais kopējais organisma klīrenss ir 0,96 ml/min/kg.

Svarīgākais izvadīšanas ceļš ir ar urīnu, kas vidēji ir 95 % devas (aptuveni 93 % devas tiek izvadīti 48 stundās). Izvadīšana ar izkārnījumiem ir tikai 0,3 % devas.

Kumulatīvā levetiracetāma un tā primārā metabolīta ekskrecija urīnā pirmās 48 stundās ir attiecīgi 66 % and 24 % devas.

Levetiracetāma un ucb L057 nieru klīrenss ir attiecīgi 0,6 un 4,2 ml/min/kg, kas liecina, ka levetiracetāms tiek izvadīts glomerulārās filtrācijas ceļā ar sekojošu reabsorbciju kanāliņos. Primārais metabolīts papildus filtrācijai kamoliņos tiek izvadīts arī aktīvas kanāliņu sekrēcijas ceļā. Levetiracetāma eliminācija korelē ar kreatinīna klīrensu.

Gados vecākiem pacientiem

Gados vecākiem pacientiem pusperiods palielinās par aptuveni 40 % (10 – 11 stundām). Tas saistīts ar nieru darbības pavājināšanos šai pacientu grupā (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Gan levetiracetāma, gan tā primārā metabolīta šķietamais organisma klīrenss korelē ar kreatinīna klīrensu. Tāpēc pacientiem ar vidēji smagiem un smagiem nieru darbības traucējumiem Keppra dienas balstdevu ieteicams pielāgot kreatinīna klīrensam (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Anūriskiem pieaugušiem pacientiem ar terminālu nieru slimību laikā starp dialīzes seansi un dialīzes seansa laikā pusperiods bija attiecīgi 25 un 3,1 stunda.

Parasta 4 stundu dialīzes seansa laikā levetiracetāma frakcionētā izvadīšana bija 51 %.

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem un vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem nav novērotas nozīmīgas levetiracetāma klirensa pārmaiņas. Vairumam pacientu ar smagiem aknu darbības traucējumiem vienlaicīgu nieru darbības traucējumu dēļ levetiracetāma klirens samazinājās par vairāk nekā 50 % (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Bērniem (4 – 12 g.v.)

Pēc vienas devas (20 mg/kg) perorālas ievadīšanas ar epilepsiju slimiem bērniem (6–12 g.v.) levetiracetāma pusperiods bija 6,0 stundas. Šķietamais organisma klirens ir par aptuveni 30 % lielāks nekā pieaugušiem epilepsijas pacientiem.

Pēc atkārtotas iekšķīgas lietošanas (20–60 mg/kg/dienā) ar epilepsiju slimiem bērniem (4–12 g.v.) levetiracetāms tika ātri absorbēts. Maksimālā koncentrācija plazmā tika novērota 0,5–1 stundu pēc devas lietošanas. Tika novērots, ka maksimālā koncentrācija plazmā un laukums zem līknes palielinājās lineāri un proporcionāli devai. Eliminācijas pusperiods bija apmēram 5 stundas. Šķietamais organisma klirens bija 1,1 ml/min/kg.

Zīdaiņiem un bērniem (1 mēn. – 4 g.v.)

Pēc 100 mg/ml šķīduma iekšķīgai lietošanai vienreizējas devas (20 mg/kg) lietošanas ar epilepsiju slimiem bērniem (1 mēn. – 4 g.v.) levetiracetāms tika ātri absorbēts, un maksimālā koncentrācija plazmā tika novērota apmēram 1 stundu pēc devas lietošanas. Farmakokinētikas pētījumu rezultāti liecināja, ka pusperiods bija īsāks (5,3 h) nekā pieaugušiem (7,2 h), un šķietamais klirens bija ātrāks (1,5 ml/min/kg) nekā pieaugušiem (0,96 ml/min/kg).

Farmakokinētiskā analīze populācijā veikta pacientiem vecumā no 1 mēneša līdz 16 gadiem; ķermeņa masa nozīmīgi korelēja ar šķietamo klirensu (paaugstinoties ķermeņa s masai paaugstinās klirens) un šķietamo izkļiēdes tilpumu. Abus parametrus iespaido arī vecums. Šis efekts ir izteiktāks jaunākiem zīdaiņiem un samazinājās vecumam pieaugot, kļūstot nenoīmīgs ap 4 gadu vecumu.

Farmakokinētiskās analīzes abās populācijās uzrādīja ap 20 % levetiracetāma šķietamā klirensa pieaugumu, kad tas tika noīmēts kopā ar fermentus inducējošiem pretepilepsijas līdzekļiem.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti, iespējamu kancerogenitāti un toksisku ietekmi uz reproduktivitāti un attīstību neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Klīniskos pētījumos nav novērotas blakusparādības, bet konstatētās žurkām un mazākā mērā pelēm, lietojot attiecīgi cilvēkam līdzīgu devu, ar varbūtēju noīmī klīniskā praksē, ir pārmaiņas aknās, kas liecina par adaptīvu atbildreakciju, piemēram, ķermeņa masas palielināšanās un centrilobulāra hipertrofija, taukainā infitrācija un paaugstināts aknu enzīmu līmenis plazmā.

Netika novērotas nevēlamas blakusparādības uz tēviņu vai mātīšu fertilitāti vai vairošanos žurkām, lietojot devas līdz 1800 mg/kg/dienā (x 6 maksimālā rekomendētā dienas deva atbilstoši mg/m²) vecākiem un F1 pēcnācējiem.

Divi embrija augļa attīstības pētījumi (EAA) tika veikti uz žurkām pie 400, 1200 un 3600 mg/kg/d devas. Tikai vienā no diviem EAA pētījumiem pie 3600 mg/kg/d novērota viegla augļa masas pazemināšanās, kas ir saistīta ar minimālu pieaugumu skeleta pārmaiņās/nelielām anomālijām. Nebija novērota ietekme uz embriju mirstību un paaugstināta malformāciju incidence. NOAEL (no observed adverse effect level (augstākā noteiktā deva/koncentrācija pie kuras nav novērojami negatīvi efekti))

bija 3600 mg/kg/d grūsnām žurku mātītēm (x 12 maksimālā rekomendētā dienas deva atbilstoši mg/m²) un 1200 mg/kg/d augļiem.

Četri embrija augļa attīstības pētījumi tika veikti ar trušiem pie 200, 600, 800, 1200 un 1800 mg/kg/dn devas. 1800 mg/kg/dn deva izraisīja ievērojamu toksicitāti mātei un augļa masas pazemināšanos saistībā ar kardiovaskulāru/ skeleta anomāliju pieaugumu auglim. NOAEL bija <200 mg/kg/d mātēm un 200 mg/kg/d auglim (atbilstoši maksimālajai rekomendētai dienas devai uz mg/m²).

Peri- un post-natālās attīstības pētījumi tika veikti ar žurkām ar levetiracetāma devām 70, 350 un 1800 mg/kg/d. NOAEL bija ≥ 1800 mg/kg/d F0 mātītēm un F1 pēcnācējiem, kas atšķirti no zīdītājas, bija izdzīvojuši, auga un attīstījās (x 6 maksimālā rekomendētā dienas deva atbilstoši mg/m²).

Pētījumi ar jaundzimušām un nepieaugušām žurkām un suņiem pierādīja, ka blakusparādības netika konstatētas nevienā no standarta attīstības vai nobriešanas galapunktiem, lietojot devas līdz 1800 mg/kg/dienā (x 6 – 17 maksimālā rekomendētā dienas deva atbilstoši mg/m²).

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols:

Kroskarmelozes nātrija sāls

Makrogols 6000

Koloidālais bezūdens silīcija dioksīds

Magnija stearāts

Apvalks

Daļēji hidrolizēts polivinilspirts

Titāna dioksīds (E 171)

Makrogols 3350

Talks

Dzeltenā FCF alumīnija laka (E110)

Sarkanais dzelzs oksīds (E172)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Alumīnija/PVH blisteri, kas ievietoti kartona kārbīnās pa 20, 30, 50, 60, 80, 100 apvalkotām tabletēm un vairāku kastīšu iepakojumos pa 200 (2 kastītes pa 100) apvalkotām tabletēm.

Alumīnija/PVH perforēti blisteri ar vienu devu kontūrligzdā, kas ievietoti kartona kārbīnās pa 100 × 1 apvalkotai tabletei.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2000. gada 29. septembris
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2015. gada 20. augusts

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu>.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Keppra 1000 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra apvalkotā tablete satur 1000 mg levetiracetāma (levetiracetam).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete.

Baltas, 19 mm, iegarenas, ar dalījuma līniju un ar vienā pusē iespiestu kodu “ucb” un “1000”.

Dalījuma līnija paredzēta tikai tabletes salaušanai, lai atvieglotu tās norīšanu, nevis tabletes dalīšanai vienādās devās.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Keppra indicēts monoterapijā parciālu krampju ar sekundāru ģeneralizāciju vai bez tās ārstēšanai pieaugušajiem un pusaudžiem no 16 gadu vecuma ar pirmreizēji diagnosticētu epilepsiju.

Keppra indicēts papildterapijai šādos gadījumos:

- parciālu krampju ar sekundāru ģeneralizāciju vai bez tās ārstēšanai ar epilepsiju slimiem pieaugušajiem, pusaudžiem, bērniem un zīdaiņiem no 1 mēneša vecuma;
- mioklonisku krampju ārstēšanai pieaugušajiem un pusaudžiem no 12 gadu vecuma ar juvenīlo mioklonisko epilepsiju;
- primāru ģeneralizētu toniski klonisku krampju ārstēšanā pieaugušajiem un idiopātiskas ģeneralizētas epilepsijas ārstēšanai pusaudžiem no 12 gadu vecuma.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Parciālie krampji

Ieteicamā deva monoterapijai (no 16 gadu vecuma) un papildterapijai ir tāda pati; kā aprakstīts turpmāk.

Visas indikācijas

Pieaugušie (≥ 18 g.v.) un pusaudži (12–17 g.v.), kuru ķermeņa masa ir 50 kg vai vairāk

Terapeitiskā sākuma deva ir 500 mg divas reizes dienā. Šo devu var sākt lietot pirmajā ārstēšanas dienā. Tomēr, pamatojoties uz ārsta novērtējumu par lēkmju samazināšanos salīdzinājumā ar iespējamām blakusparādībām, var dot mazāku sākuma devu 250 mg divas reizes dienā. Pēc divām nedēļām to var palielināt līdz 500 mg divas reizes dienā.

Atkarībā no klīniskās atbildreakcijas un panesamības dienas devu var palielināt līdz 1500 mg divas reizes dienā. Devu drīkst palielināt vai samazināt par 250 mg vai 500 mg divas reizes dienā ik pēc 2 – 4 nedēļām.

Pusaudži (12–17 g.v.), kuru ķermeņa masa ir mazāka par 50 kg, un bērni no 1 mēneša vecuma

Ārstam ir jānozīmē vispiemērotākā zāļu forma, iepakojums un stiprums atbilstoši pacienta ķermeņa masai, vecumam, un nepieciešamajai devai. Devas pielāgošanu, pamatojoties uz ķermeņa masu, skatīt sadaļā *Pediatriskā populācija*.

Pārtraukšana

Ja levetiracetāma lietošana jāpārtrauc, tad ieteicams to darīt pakāpeniski (piemēram, pieaugušiem un pusaudžiem, kuru ķermeņa masa ir lielāka par 50 kg: devu samazināt pa 500 mg divas reizes dienā ik pēc divām līdz četrām nedēļām; zīdaiņiem, vecākiem par 6 mēnešiem, bērniem un pusaudžiem, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 50 kg: devu samazināt par ne vairāk kā 10 mg/kg divas reizes dienā ik pēc divām nedēļām; zīdaiņiem (jaunākiem par 6 mēnešiem): devu samazināt par ne vairāk kā 7 mg/kg divas reizes dienā ik pēc divām nedēļām).

Īpašas pacientu grupas

Gados vecākiem pacientiem (pēc 65 g.v.)

Devu ieteicams pielāgot gados vecākiem pacientiem ar nieru darbības traucējumiem (skatīt “Nieru darbības traucējumi” turpmāk).

Nieru darbības traucējumi

Dienas deva jāizvēlas individuāli atkarībā no nieru darbības.

Pieaugušajiem pacientiem skatīt tabulu turpmāk un pielāgojiet devu kā norādīts. Lai izmantotu šo dozēšanas tabulu, jānosaka pacienta kreatinīna klīrenss (KL_{kr}) ml/min. KL_{kr} ml/min. var noteikt pēc seruma kreatinīna (mg/dl) raksturlieluma, pieaugušajiem un pusaudžiem, kuru ķermeņa masa ir 50 kg vai vairāk, ar šādu formulu:

$$KL_{kr} \text{ (ml/min)} = \frac{[140 - \text{vecums (gadi)}] \times \text{masa (kg)}}{72 \times \text{seruma kreatinīns (mg/dl)}} \quad (\times 0,85 \text{ sievietēm})$$

Tad KL_{kr} tiek pielāgots ķermeņa izmēriem (ĶI) sekojoši:

$$KL_{kr} \text{ (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = \frac{KL_{kr} \text{ (ml/min)}}{\text{Personas } \text{ĶI (m}^2\text{)}} \times 1,73$$

Devas korekcijas pieaugušiem un pusaudžu vecuma pacientiem, kuru ķermeņa masa ir lielāka par 50 kg, ar nieru darbības traucējumiem:

Grupa	Kreatinīna klīrenss (ml/min/1,73 m ²)	Devas un lietošanas biežums
Normāli	≥ 80	500 – 1500 mg divas reizes dienā
Viegli	50 – 79	500 – 1000 mg divas reizes dienā
Vidēji smagi	30 – 49	250 – 750 mg divas reizes dienā
Smagi	< 30	250 – 500 mg divas reizes dienā
Pacienti ar terminālu nieru slimību, kam tiek veikta dialīze ⁽¹⁾	-	500 – 1000 mg vienu reizi dienā ⁽²⁾

⁽¹⁾ Pirmā ārstēšanas dienā ar levetiracetāmu ieteicama 750 mg piesātinošā deva.

⁽²⁾ Pēc dialīzes seansa ieteicama 250 – 500 mg papilddeva.

Bērniem, kam ir nieru darbības traucējumi, levetiracetāma deva jāpielāgo atbilstoši nieru funkcijām, jo levetiracetāma klīrenss ir saistīts ar nieru darbību. Šo ieteikumu pamato pētījums, kurā tika iesaistīti pieauguši pacienti ar nieru darbības traucējumiem.

KLkr ml/min/1,73 m² var noteikt pēc seruma kreatinīna (mg/dl) raksturlieluma, pusaudžiem, bērniem un zīdaiņiem, lietojot šādu formulu (*Schwartz formula*):

$$\text{KLkr (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = \frac{\text{Augums (cm)} \times \text{ks}}{\text{Seruma Kreatinīns (mg/dl)}}$$

ks=0,45 laikā dzimušajiem bērniem līdz 1 gada vecumam; ks=0,55 bērniem līdz 13 gadiem un pusaudžu meitenēm; ks=0,7 pusaudžu zēniem.

Devas korekcijas zīdaiņiem, bērniem un pusaudžu vecuma pacientiem, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 50 kg, ar nieru darbības traucējumiem:

Grupa	Kreatinīna klīrenss (ml/min/1,73 m ²)	Deva un lietošanas biežums ⁽¹⁾	
		Zīdaiņi no 1 mēneša un jaunāki par 6 mēnešiem	Zīdaiņi no 6 līdz 23 mēnešiem, bērni un pusaudži, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 50 kg
Normāli	≥ 80	7 – 21 mg/kg (0,07 – 0,21 ml/kg) divas reizes dienā	10 – 30 mg/kg (0,10 – 0,30 ml/kg) divas reizes dienā
Viegli	50 – 79	7 – 14 mg/kg (0,07 – 0,14 ml/kg) divas reizes dienā	10 – 20 mg/kg (0,10 – 0,20 ml/kg) divas reizes dienā
Vidēji smagi	30 – 49	3,5 – 10,5 mg/kg (0,035 – 0,105 ml/kg) divas reizes dienā	5 – 15 mg/kg (0,05 – 0,15 ml/kg) divas reizes dienā
Smagi	< 30	3,5 – 7 mg/kg (0,035 – 0,07 ml/kg) divas reizes dienā	5 – 10 mg/kg (0,05 – 0,10 ml/kg) divas reizes dienā
Pacienti ar terminālu nieru slimību, kam tiek veikta dialīze	-	7 – 14 mg/kg (0,07 – 0,14 ml/kg) vienu reizi dienā ⁽²⁾⁽⁴⁾	10 – 20 mg/kg (0,10 – 0,20 ml/kg) vienu reizi dienā ⁽³⁾⁽⁵⁾

⁽¹⁾ Keppra šķīdums iekšķīgai lietošanai jālieto devā līdz 250 mg, gadījumos, kad ieteicamā deva nevar tikt sasniegta, lietojot vairākas 250 mg tabletes, un pacientiem, kuri nespēj norīt tabletes.

⁽²⁾ Pirmā ārstēšanas dienā ar levetiracetāmu ieteicama 10,5 mg/kg (0,105 ml/kg) piesātinošā deva.

⁽³⁾ Pirmā ārstēšanas dienā ar levetiracetāmu ieteicama 15 mg/kg (0,15 ml/kg) piesātinošā deva.

⁽⁴⁾ Pēc dialīzes seansa ieteicama 3,5 – 7 mg/kg (0,035 – 0,07 ml/kg) papilddeva.

⁽⁵⁾ Pēc dialīzes seansa ieteicama 5 – 10 mg/kg (0,05 – 0,10 ml/kg) papilddeva.

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem deva nav jāmaina. Pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem kreatinīna klīrenss var nenorādīt nieru mazspējas pakāpi. Tāpēc, ja kreatinīna klīrenss ir < 60 ml/min/1,73 m², dienas balstdevu ieteicams samazināt par 50 %.

Pediatriskā populācija

Ārstam jāordinē pacienta vecumam, ķermeņa masai un devai visatbilstošākā zāļu forma, iepakojums un stiprums.

Tabletes nav piemērotas lietošanai zīdaiņiem un bērniem jaunākiem par 6 gadiem. Keppra šķīdums iekšķīgai lietošanai ir piemērotākā zāļu forma lietošanai šajā populācijā. Turklāt, pieejamo tablešu stiprumi nav piemēroti sākotnējai terapijai bērniem, kuri sver mazāk par 25 kg, kā arī pacientiem, kuri nespēj norīt tabletes, vai lietošanai devās līdz 250 mg. Visos iepriekš minētajos gadījumos jālieto Keppra šķīdums iekšķīgai lietošanai.

Monoterapija

Keppra drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem līdz 16 gadiem monoterapijā, līdz šim nav pierādīta.

Dati nav pieejami.

Pusaudžiem (16 un 17 gadus veciem) ar ķermeņa masu 50 kg vai lielāku, ar vai bez sekundārās ģeneralizācijas un nesen diagnosticētas epilepsijas gadījumā ar parciāliem krampjiem.

Lūdzu, skatīt iepriekš minēto sadaļu par pieaugušajiem (≥ 18 gadi) un pusaudžiem (12–17 gadi), kuru svars ir 50 kg vai vairāk.

Papildterapija 6–23 mēnešus veciem zīdaiņiem, bērniem (2–11 g.v.) un pusaudžiem (12–17 g.v.), kuru ķermeņa masa ir mazāka par 50 kg

Keppra šķīdums iekšķīgai lietošanai ir piemērotākā zāļu forma lietošanai zīdaiņiem un bērniem, jaunākiem par 6 gadiem.

Bērniem no 6 gadu vecuma un vecākiem, Keppra šķīdums iekšķīgai lietošanai jālieto gadījumos, kad devas ir mazākas par 250 mg, gadījumos, kad ieteicamā deva nevar tikt sasniegta, lietojot vairākas 250 mg tabletes, un pacientiem, kuri nespēj norīt tabletes.

Visām indikācijām jālieto mazākā efektīvā deva. Sākuma devai bērniem un pusaudžiem, kuru ķermeņa masa ir 25 kg, jābūt 250 mg divas reizes dienā līdz maksimālajai devai 750 mg divas reizes dienā.

Visu indikāciju gadījumā deva bērniem ar ķermeņa masu 50 kg vai lielāku ir tāda pati kā pieaugušajiem.

Visām indikācijām, lūdzu, skatīt iepriekš minēto sadaļu par *pieaugušajiem (≥ 18 gadi) un pusaudžiem (12–17 gadi), kuru svars ir 50 kg vai vairāk.*

Papildterapija 1–6 mēnešus veciem zīdaiņiem

Šķīdums iekšķīgai lietošanai ir piemērots lietošanai zīdaiņiem.

Lietošanas veids

Apvalkotās tabletes jālieto perorāli; norijot un uzdzerot pietiekamu šķidruma daudzumu, kopā ar ēdienu vai bez tā. Pēc perorālas levetiracetāma lietošanas mutē var būt rūgta garša. Dienas devu lieto divās vienādās reizēs devās.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai citiem pirolidona atvasinājumiem, vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Nieru darbības traucējumi

Lietojošiem levetiracetāmu pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, var būt nepieciešama devas pielāgošana. Pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem pirms devas izvēles ieteicams novērtēt nieru darbību (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Akūts nieru bojājums

Levetiracetāma lietošana ļoti retos gadījumos ir saistīta ar akūtu nieru bojājumu, kas var rasties dažas dienas līdz vairākus mēnešus pēc zāļu lietošanas.

Asins šūnu skaits

Retos gadījumos saistībā ar levetiracetāma lietošanu, parasti ārstēšanas sākumā, aprakstīts samazināts asins šūnu skaits (neitropēnija, agranulocitoze, leukopēnija, trombocitopēnija un pancitopēnija). Ieteicams veikt pilnu asins ainu pacientiem ar izteiktu vājumu, drudzi, atkārtotām infekcijām vai koagulācijas traucējumiem (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pašnāvība

Ir ziņots par pašnāvības mēģinājumiem, pašnāvības domām un pašnāvniecisku uzvedību pacientiem, kuri ārstēti ar pretepilepsijas zālēm (ieskaitot levetiracetāmu). Randomizētu, placebo kontrolētu pētījumu ar pretepilepsijas zālēm metaanalīze uzrāda nedaudz palielinātu pašnāvības domu un uzvedības risku. Šā riska mehānisms nav zināms.

Tādēļ jāuzrauga vai pacientiem nerodas depresija un/vai pašnāvības domas un darbības, un jāapsver atbilstoša ārstēšana. Pacientiem (un pacientu aprūpētājiem) jāiesaka, ka depresijas un/vai pašnāvības domu un darbību rašanās gadījumā jāmeklē medicīniskā palīdzība.

Neparasta un agresīva uzvedība

Levetiracetāms var izraisīt psihotiskus simptomus un uzvedības traucējumus, tai skaitā aizkaitināmību un agresivitāti. Pacientiem, kuri tiek ārstēti ar levetiracetāmu, jāuzrauga psihisko pazīmju rašanās, kas izpaužas kā ievērojamas garastāvokļa un/vai personības izmaiņas. Ja tiek pamanīta šāda uzvedība, jāapsver pielāgota ārstēšana vai pakāpeniska terapijas pārtraukšana. Ja tiek izlemts pārtraukt terapiju, lūdz, skatīt 4.2. apakšpunktu.

Krampju pasliktināšanās

Tāpat kā citu veidu pretepilepsijas līdzekļi, levetiracetāms var reti saasināt krampju biežumu vai smagumu. Par šo paradoksālo efektu lielākoties tika ziņots pirmajā mēnesī pēc levetiracetāma lietošanas uzsākšanas vai devas palielināšanas, un tas bija atgriezenisks, pārtraucot zāļu lietošanu vai samazinot devu. Pacientiem jāiesaka nekavējoties konsultēties ar ārstu epilepsijas saasināšanās gadījumā.

Ir ziņots, piemēram, par efektivitātes trūkumu vai krampju pasliktināšanos pacientiem ar epilepsiju, kas saistīta ar nātrija sprieguma kanāla alfa apakšvienības 8 (*sodium voltage-gated channel alpha, SCN8A*) mutācijām.

QT intervāla pagarināšanās elektrokardiogrammā

Pēcreģistrācijas uzraudzības laikā novēroti reti EKG QT intervāla pagarināšanās gadījumi. Lietojot levetiracetāmu pacientiem ar QTc intervāla pagarināšanos, pacientiem, kas vienlaicīgi tiek ārstēti ar zālēm, kas ietekmē QTc intervālu, vai pacientiem ar attiecīgu, iepriekš esošu sirds slimību vai elektrolītu traucējumiem, jāievēro piesardzība.

Pediatriskā populācija

Tabletes nav piemērotas lietošanai zīdaiņiem un bērniem jaunākiem par 6 gadiem.

Pieejamie dati par lietošanu bērniem neliecina par ietekmi uz augšanu un pubertāti. Tomēr joprojām nav zināms, vai ir ilgstoša ietekme uz mācīšanos, garīgo attīstību, augšanu, endokrīnajām funkcijām, pubertāti un reproduktīvo potenciālu.

Nātrija saturs

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Pretepilepsijas līdzekļi

Klīnisko pētījumu, kuros tika iesaistīti pieaugušie, pirmsreģistrācijas dati liecina, ka levetiracetāms neietekmē pašreiz izmantojamo pretepilepsijas līdzekļu (fenitoīna, karbamazepīna, valproiskābes, fenobarbitāla, lamotrigīna, gabapentīna un primidona) koncentrāciju serumā un šie pretepilepsijas līdzekļi neietekmē levetiracetāma farmakokinētiku.

Tāpat kā pieaugušajiem, nav pierādījumu par klīniski nozīmīgu zāļu mijiedarbību bērniem, kas saņem levetiracetāmu līdz 60 mg/kg dienā.

Retrospektīvs farmakokinētiskās mijiedarbības novērtējums ar epilepsiju slimiem bērniem un pusaudžiem (4–17 g.v.) apstiprināja, ka levetiracetāma perorāla papildterapija neietekmē vienlaikus lietota karbamazepīna un valproāta koncentrāciju serumā līdzsvara stāvoklī. Tomēr dati liecina, ka bērniem, kas lieto enzīmus inducējošos pretepilepsijas līdzekļus, levetiracetāma klīrenss palielinās par 20 %. Devas pielāgošana nav nepieciešama.

Probenecīds

Konstatēts, ka probenecīds (500 mg četras reizes dienā) – nieru kanāliņu sekrēcijas blokators – kavē primārā metabolīta, bet ne levetiracetāma renālo klīrensu. Tomēr metabolīta koncentrācija saglabājas zema.

Metotreksāts

Ir ziņots, ka vienlaicīgi lietojot levetiracetāmu un metotreksātu, samazinās metotreksāta klīrenss, izraisot palielinātu/pagarinātu metotreksāta koncentrāciju asinīs, līdz pat potenciāli toksiskam līmenim. Metotreksāta un levetiracetāma līmenis asinīs rūpīgi jāvēro pacientiem, kuri vienlaikus ārstēti ar abām zālēm.

Perorālie pretapaugļošanās līdzekļi un farmakokinētiskā mijiedarbība

Levetiracetāms 1000 mg dienas devā neietekmē perorālo pretapaugļošanās līdzekļu (etinilestradiola un levonorgestrela) farmakokinētiku; nemainījās arī endokrīnie raksturlielumi (luteinizējošais hormons un progesterons). Levetiracetāms 2000 mg dienas devā neietekmē digoksīna un varfarīna farmakokinētiku; protrombīna laiks nemainījās. Lietošana vienlaikus ar digoksīnu, perorāliem pretapaugļošanās līdzekļiem un varfarīnu neietekmē levetiracetāma farmakokinētiku.

Caurejas līdzekļi

Ir bijuši atsevišķi ziņojumi par pazeminātu levetiracetāma efektivitāti, ja vienlaicīgi lietots osmotiskas darbības caurejas līdzeklis makrogols un levetiracetāms iekšķīgi. Tādēļ makrogolu nedrīkst lietot iekšķīgi vienu stundu pirms un vienu stundu pēc levetiracetāma lietošanas.

Uzturs un alkohols

Levetiracetāma uzsūkšanās apjomu uzturs neietekmē, taču nedaudz mazinās uzsūkšanās ātrums. Nav pieejami dati par levetiracetāma mijiedarbību ar alkoholu.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā

Reproduktīvā vecuma sievietēm nepieciešama speciālista konsultācija. Ja sieviete plāno grūtniecību, jāpārskata ārstēšana ar levetiracetāmu. Tāpat kā visu citu pretepilepsijas zāļu gadījumā, arī levetiracetāma lietošanu nedrīkst pārtraukt pēkšņi, jo tas var izraisīt krampju lēkmju saasināšanos, kas var nopietni kaitēt sievietei un nedzimušajam bērnam. Vairāku pretepilepsijas līdzekļu lietošana var būt saistīta ar lielāku iedzimtu defektu risku nekā monoterapija (atkarībā no lietotā pretepilepsijas līdzekļa), tādēļ, kad vien iespējams, jāizmanto monoterapija.

Grūtniecība

Liels pēcreģistrācijas datu apjoms par sievietēm, kuras grūtniecības pirmajā trimestrī saņēma levetiracetāmu monoterapijā (vairāk nekā 1800, no kurām vairāk nekā 1500 zāles saņēma grūtniecības 1. trimestrī), neliecina par lielu iedzimtu defektu riska pieaugumu. Pieejami ierobežoti dati par levetiracetāma monoterapijas iedarbību *in utero* uz bērnu neiroloģisko attīstību. Dati, kas iegūti no diviem novērošanas, uz populāciju balstītiem reģistru pētījumiem, kas veikti galvenokārt vienā un tajā pašā datu kopā no Ziemeļvalstīm, un kuros iekļauti vairāk nekā 1000 bērnu, kuri dzimuši sievietēm ar epilepsiju, kuras pirms dzemdībām saņēma levetiracetāma monoterapiju, neliecina par paaugstinātu autiskā spektra vai intelektuālās attīstības traucējumu risku, salīdzinot ar bērniem, kuri dzimuši sievietēm ar epilepsiju, un kuri *in utero* netika pakļauti pretepilepsijas līdzekļu iedarbībai. Vidējais

novērošanas laiks bērniem levetiracetāma grupā bija īsāks nekā bērnu grupai, kura netika pakļauta pretepilepsijas līdzekļu iedarbībai (piem., 4,4 gadi salīdzinājumā ar 6,8 gadiem vienā no pētījumiem). Levetiracetāmu drīkst lietot grūtniecības laikā, ja pēc rūpīgas izvērtēšanas tiek izlemts, ka tas ir klīniski nepieciešams. Šādā gadījumā ieteicama vismazākā efektīvā deva.

Fizioloģiskās izmaiņas grūtniecības laikā var samazināt levetiracetāma koncentrāciju. Grūtniecības laikā novērota levetiracetāma koncentrācijas plazmā samazināšanās. Šī samazināšanās spilgtāk izteikta trešā trimestra laikā (līdz 60 % no pamatkoncentrācijas pirms grūtniecības). Lietojot levetiracetāmu sievietēm grūtniecības laikā, jānodrošina atbilstoša klīniskā aprūpe.

Barošana ar krūti

Levetiracetāms izdalās cilvēka pienā, tāpēc barošana ar krūti nav ieteicama. Tomēr, ja ārstēšana ar levetiracetāmu ir nepieciešama barošanas ar krūti laikā, jāizsver ārstēšanas ieguvums/risks, ņemot vērā barošanas ar krūti nozīmīgumu.

Fertilitāte

Pētījumos ar dzīvniekiem nekonstatēja ietekmi uz fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Klīniskie dati nav pieejami, potenciālais risks cilvēkam nav zināms.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Levetiracetāms maz vai mēreni ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Iespējamās atšķirīgās individuālās jutības dēļ dažiem pacientiem, it īpaši ārstēšanas sākumā vai pēc devas palielināšanas, var būt miegainība vai citi ar centrālo nervu sistēmu saistīti simptomi. Tāpēc pacientiem, kas veic īpašas iemaņas prasošu darbu, piemēram, transportlīdzekļu vadīšanu vai mehānismu apkalpošanu, jāievēro piesardzība. Pacientiem nav ieteicams vadīt automašīnu vai apkalpot mehānismus, kamēr nav noteikts, ka viņu spējas to darīt nav pavājinātas.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Biežāk novērotās blakusparādības bija nazofaringīts, miegainība, galvassāpes, nogurums un reibonis. Zemāk uzskaitīto blakusparādību profils ir pamatots ar apkopoto placebo kontrolēto klīnisko pētījumu ar visām indikāciju norādēm analīzi, kur kopējais ar levetiracetāmu ārstēto pacientu skaits bija 3416. Šie dati tiek papildināti ar levetiracetāma lietošanu attiecīgajos atklātajos pētījumu pagarinājumos, kā arī ar pēcreģistrācijas pieredzi. Levetiracetāma drošuma profils kopumā ir līdzīgs visās vecuma grupās (pieaugušajiem un pediatrijas pacientiem) un visām apstiprinātajām epilepsijas indikācijām.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Klīniskos pētījumos (pieaugušiem, pusaudžiem, bērniem un zīdaiņiem >1 mēnesi) vai lietošanas laikā pēc reģistrācijas novērotās blakusparādības sarindotas tabulā pa sistēmas orgānu grupām un biežuma. Nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā, un to novērotais biežums izteikts šādi: ļoti bieži: ($\geq 1/10$); bieži: ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk: ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$); reti: ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1000$) un ļoti reti: ($< 1/10\ 000$).

<u>MedDRA</u> <u>OSK</u>	<u>Biežuma kategorija</u>				
	<u>Loti bieži</u>	<u>Bieži</u>	<u>Retāk</u>	<u>Reti</u>	<u>Loti reti</u>
<u>Infekcijas un infestācijas</u>	Nazofaringīts			Infekcija	
<u>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi</u>			Trombocitopēnija, leikopēnija	Pancitopēnija, neitropēnija, agranulocitoze	
<u>Imūnās sistēmas traucējumi</u>				Zāļu izraisītas reakcijas ar eozinofīliju un sistēmiskiem simptomiem (DRESS) ⁽¹⁾ , paaugstināta jutība (tai skaitā, angioedēma un anafilakse)	
<u>Vielmaiņas un uztures traucējumi</u>		Anoreksija	Ķermeņa masas samazināšanās, ķermeņa masas palielināšanās	Hiponatrēmija	
<u>Psihiskie traucējumi</u>		Depresija, naidīgums/agresivitāte, trauksme, bezmiegs, nervozitāte/aizkaitināmība	Pašnāvības mēģinājums, domas par pašnāvību, psihotiski traucējumi, neparasta uzvedība, halucinācijas, dusmas, apjukums, panikas lēkme, emocionāla labilitāte/garastāvokļa svārstības, uzbudinājums	Pašnāvība, personības pārmaiņas, domāšanas traucējumi, delīrijs	Obsesīvi kompulsīvi traucējumi ⁽²⁾
<u>Nervu sistēmas traucējumi</u>	Miegainība, galvassāpes	Krampji, līdzsvara traucējumi, reibonis, letarģija, trīce	Amnēzija, atmiņas pasliktināšanās, koordinācijas traucējumi/ataksija, parestēzijas, uzmanības traucējumi	Horeoatetoze, diskinēzija, hiperkinēze, gaitas traucējumi, encefalopātija, krampju saasināšanās, ļaundabīgais neiroleptiskais sindroms ⁽³⁾	
<u>Acu bojājumi</u>			Redzes dubultošanās, neskaidra redze		

<u>MedDRA</u> <u>OSK</u>	<u>Biežuma kategorija</u>				
	<u>Loti bieži</u>	<u>Bieži</u>	<u>Retāk</u>	<u>Reti</u>	<u>Loti reti</u>
<u>Ausu un labirinta bojājumi</u>		Reibonis			
<u>Sirds funkcijas traucējumi</u>				Elektrokardiogramā pagarināts QT	
<u>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības</u>		Klepus			
<u>Kuņģa un zarnu trakta traucējumi</u>		Sāpes vēderā, caureja, dispepsija, vemšana, slikta dūša		Pankreatīts	
<u>Aknu un žults izvades sistēmas traucējumi</u>			Izmainītas aknu proves	Aknu mazspēja, hepatīts	
<u>Ādas un zemādas audu bojājumi</u>		Izsitumi	Alopēcija, ekzēma, nieze	Toksiska epidermas nekrolīze, Stīvensa–Džonsona sindroms, multiformā eritēma	
<u>Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</u>			Muskuļu vājums, mialģija	Rabdomiolīze un paaugstināts kreatīnfosfokināzes līmenis asinīs ⁽³⁾	
<u>Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi</u>				Akūts nieru bojājums	
<u>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</u>		Astēnija/nogurums			

<u>MedDRA</u> <u>OSK</u>	<u>Biežuma kategorija</u>				
	<u>Ļoti bieži</u>	<u>Bieži</u>	<u>Retāk</u>	<u>Reti</u>	<u>Ļoti reti</u>
<u>Traumas, saindēšanās un ar manipulācijā m saistītas komplikācijas</u>			Traumas		

⁽¹⁾ Skatīt minēto blakusparādību aprakstu.

⁽²⁾ Pēc reģistrācijas uzraudzībā ir novēroti ļoti reti obsesīvi kompulsīvu traucējumu (OKT) attīstības gadījumi pacientiem, kuriem anamnēzē ir OKT vai psihiski traucējumi.

⁽³⁾ Izplatība ir ievērojami augstāka japāņu izcelsmes pacientiem, salīdzinot ar ne-japāņu izcelsmes pacientiem.

Minēto blakusparādību apraksts

Paaugstinātas jutības reakcijas ar vairāku orgānu iesaisti

Ar levetiracetāmu ārstētiem pacientiem reti ziņots par paaugstinātas jutības reakcijām ar vairāku orgānu iesaisti (pazīstamas arī kā zāļu izraisītas reakcijas ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*, DRESS). Klīniskās izpausmes var attīstīties 2 līdz 8 nedēļu laikā pēc ārstēšanas uzsākšanas. Šo reakciju izpausme ir dažāda, bet tās tipiski izpaužas kā drudzis, izsitumi, sejas tūska, limfadenopātija, novirzes asins ainā, un var būt saistītas ar dažādu orgānu sistēmu, galvenokārt aknu, iesaisti. Ja ir aizdomas par paaugstinātas jutības reakcijām ar vairāku orgānu iesaisti, levetiracetāma lietošana ir jāpārtrauc.

Anoreksijas risks ir lielāks gadījumos, kad levetiracetāms tiek lietots vienlaicīgi ar topiramātu.

Pārtraucot Keppra lietošanu vairākos alopēcijas gadījumos tika novērota reģenerācija.

Dažos pancitopēnijas gadījumos tika noteikts kaulu smadzeņu nomākums.

Encefalopātijas gadījumus parasti novēroja ārstēšanas sākumā (dažas dienas līdz dažus mēnešus) un tie bija atgriezeniski pēc ārstēšanas pārtraukšanas.

Pediatriiskā populācija

Kopā 190 pacienti, vecumā no 1 mēneša līdz jaunāki par 4 gadiem, tika ārstēti ar levetiracetāmu placebo-kontrolētos un atklātajos pētījumu pagarinājumos. Sešdesmit no šiem pacientiem tika ārstēti ar levetiracetāmu placebo kontrolētos pētījumos. 645 pacienti, vecumā no 4-16 gadiem, tika ārstēti ar levetiracetāmu placebo-kontrolētos un atklātajos pētījumu pagarinājumos. 233 no šiem pacientiem tika ārstēti ar levetiracetāmu placebo kontrolētos pētījumos. Abās šajās pediatrijas vecuma grupās dati ir papildināti ar pēc reģistrācijas pieredzi par levetiracetāma lietošanu.

Papildus, 101 zīdāinis, jaunāks par 12 mēnešiem, tika iekļauts kādā no pēc reģistrācijas drošuma pētījumiem. Netika atklātas jaunas bažas par levetiracetāma drošumu zīdaiņiem ar epilepsiju, jaunākiem par 12 mēnešiem.

Levetiracetāma blakusparādību profils parasti ir līdzīgs visās vecuma grupās un visām apstiprinātajām epilepsijas indikācijām. Drošuma rezultāti pediatrijas pacientiem placebo kontrolētos klīniskos pētījumos bija salīdzināmi ar levetiracetāma drošuma profilu pieaugušajiem, izņemot uzvedības un psihiskās blakusparādības, kas bērniem tika konstatētas biežāk nekā pieaugušiem. Bērniem un pusaudžiem vecumā no 4 līdz 16 gadiem, biežāk nekā citās vecuma grupās vai vispārējā drošuma profilā tika ziņots par vemšanu (ļoti bieži, 11,2 %), aiztāciju (bieži, 3,4 %), garastāvokļa maiņām (bieži, 2,1 %), emocionālu labilitāti (bieži, 1,7 %), agresiju (bieži, 8,2 %), neparastu uzvedību (bieži, 5,6 %) un letargiju (bieži, 3,9 %). Zīdaiņiem un bērniem vecumā no 1 mēneša līdz jaunākiem par 4 gadiem, biežāk nekā citās vecuma grupās vai vispārējā drošuma profilā tika ziņots par aizkaitināmību (ļoti bieži, 11,7 %) un koordinācijas traucējumi (bieži, 3,3 %).

Dubultmaskētā, placebo kontrolētā, drošuma pētījumā, kurš veidots, lai novērtētu salīdzināmo preparātu ne-pārākumu bērniem tika novērtēta levetiracetāma kognitīvā un neiropsiholoģiskā ietekme 4–16 gadus veciem bērniem ar parciāliem krampjiem. Tika secināts, ka Keppra nebija atšķirīgs (bija ne sliktāks) no placebo attiecībā uz izmaiņām Leiter-R Uzmanības un Atmiņas, Atmiņas struktūras un procesu rādītājos, salīdzinot ar sākotnējiem rādītājiem, vizītes pētījumā iekļauto pacientu populācijā. Rezultāti, kas saistīti ar uzvedības un emocionālo darbību, norādīja pasliktināšanos attiecībā uz agresīvu uzvedību ar levetiracetāmu ārstētiem pacientiem, novērtējot to standartizēti un sistēmiski, izmantojot apstiprinātas veidlapas (CBCL – Achenbach Child Behavior Checklist – Achenbacha bērnu uzvedības pārbaudes veidlapa). Tomēr personām, kas lietoja levetiracetāmu ilgtermiņa atklātā pētījumā, nekonstatēja pasliktināšanos kopumā attiecībā uz pacientu uzvedības un emocionālo darbību; pie tam agresīvas uzvedības mērījumi nebija sliktāki kā sākotnējā vizītē.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Simptomi

Keppra pārdozēšanas gadījumā novērota miegainība, uzbudinājums, agresivitāte, apziņas traucējumi, elpošanas nomākums un koma.

Pārdozēšanas ārstēšana

Pēc akūtas pārdozēšanas kuņģi var iztukšot, veicot kuņģa skalošanu vai ierosinot vemšanu. Levetiracetāmam nav specifiska antidota. Pārdozēšanas ārstēšana ir simptomātiska, var veikt hemodialīzi. Dialīzes ekstrakcijas efektivitāte levetiracetāmam ir 60 % un primārajam metabolītam – 74 %.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretepilepsijas līdzekļi, citi pretepilepsijas līdzekļi, ATĶ kods: N03AX14. Aktīvā viela – levetiracetāms – ir pirolidona atvasinājums (α -etil-2-okso-1-pirolidīna acetamīda S-enantiomērs), kas ķīmiski nav radniecīgs pašlaik izmantojamām aktīvām vielām ar pretepilepsijas darbību.

Darbības mehānisms

Levetiracetāma darbības mehānisms vēl nav pilnīgi skaidrs. *In vitro* un *in vivo* eksperimenti liecina, ka levetiracetāms neietekmē šūnas pamata raksturlielumus un normālo neurotransmisiju.

In vitro pētījumi liecina, ka levetiracetāms ietekmē Ca^{2+} intraneironālo līmeni, daļēji inhibējot N-tipa Ca^{2+} kanālus un mazinot Ca^{2+} izdalīšanos no intraneironālajiem krājumiem. Turklāt tas daļēji aptur cinka un b-karbolīnu izraisīto plūsmas samazināšanos GABA un glicīna kanālos. Bez tam *in vitro* pētījumos ir pierādīts, ka levetiracetāmam ir specifiska piesaistes vieta grauzēju smadzenēs. Šī piesaistes vieta ir sinaptiskais vezikulu proteīns 2A, kas, kā tiek uzskatīts, ir iesaistīts vezikulu saplūšanas un neiomediatoru eksocitozes procesos. Levetiracetāmam un tā analogiem ir raksturīga rindas kārtība piesaistē sinaptiskajam vezikulu proteīnam 2A, kas korelē ar to pretkrampju aizsardzības spēju peļu audiogēniskajā epilepsijas modelī. Šī atrade liecina, ka levetiracetāma un sinaptiskā vezikulu proteīna 2A mijiedarbība, šķiet, varētu veicināt medikamenta antiepileptiskās darbības mehānismu.

Farmakodinamiskā iedarbība

Levetiracetāms rada aizsardzību pret parciāliem un primāri ģeneralizētiem krampjiem dažādos dzīvnieku modeļos bez krampjus izraisoša efekta. Primārais metabolīts ir neaktīvs. Cilvēkam efektivitāte gan parciālu, gan ģeneralizētu epileptisku stāvokļu gadījumā (epileptiforms stāvoklis/fotoparoksismāla atbildreakcija) apstiprinājusi plašo konstatēto levetiracetāma farmakoloģisko īpašību spektru.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Papildterapijai parciālu krampju ar vai bez sekundāras ģeneralizācijas ārstēšanai pieaugušajiem, pusaudžiem, bērniem un zīdaiņiem no 1 mēneša vecuma ar epilepsiju.

Pieaugušajiem levetiracetāma efektivitāte pierādīta 3 dubultaklos, placebo kontrolētos pētījumos ar 1000 mg, 2000 mg vai 3000 mg/dienā, sadalot 2 devās, ar ārstēšanās ilgumu līdz 18 nedēļām. Apkopotā analīze liecina, ka, lietojot stabilu devu (12/14 nedēļas), 27,7 %, 31,6 % un 41,3 % pacientu, kas saņēma attiecīgi 1000, 2000 vai 3000 mg levetiracetāma un 12,6 % pacientu, kas lietoja placebo, sasniedza parciāla sākuma krampju biežuma samazināšanos nedēļā par 50 % vai vairāk, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli.

Pediatriskā populācija

Bērniem (no 4 – 16 gadiem) levetiracetāma efektivitāte tika pierādīta dubultmaskētā, placebo kontrolētā pētījumā, kurā bija iesaistīti 198 pacienti, un terapijas ilgums bija 14 nedēļas. Šajā pētījumā pacienti saņēma levetiracetāmu fiksētā devā 60mg/kg/dienā (sadalot 2 devās).

44,6 % ar levetiracetāmu ārstētiem pacientiem un 19,6 % pacientiem ar placebo bija 50 % vai lielāka parciālo krampju biežuma samazināšanās nedēļā, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli. Turpinot ilgstošu ārstēšanu, 11,4 % pacientu nebija krampju vismaz 6 mēnešus un 7,2 % nebija krampju vismaz 1 gadu.

Bērniem (no 1 mēneša līdz jaunākiem par 4 g.v.) levetiracetāma efektivitāte tika noteikta dubultaklā, placebo kontrolētā pētījumā, iesaistot 116 pacientus un ar ārstēšanas ilgumu 5 dienas. Šajā pētījumā pacientiem tika noteikta šķīduma iekšķīgai lietošanai dienas deva 20 mg/kg, 25 mg/kg, 40 mg/kg vai 50 mg/kg, pamatojoties uz vecuma titrēšanas grafiku. Šajā pētījumā nepieciešamā devas titrēšana zīdaiņiem no viena mēneša līdz jaunākiem par 6 mēnešiem ir no 20 mg/kg/dienā līdz 40 mg/kg/dienā un zīdaiņiem un bērniem no 6 mēnešiem līdz jaunākiem par 4 gadiem no 25 mg/kg/dienā līdz 50 mg/kg/dienā. Kopējā dienas deva uzņemta divas reizes dienā.

Primārais efektivitātes rādītājs bija respondentu līmenis (pacientu procents, kam dienas vidējais parciālas auras lēkmju uzņēmības biežums salīdzinot ar izejas datiem samazinājās par 50 %) novērtēts ar centrālo lasītāju izmantojot 48 stundu EEG. Efektivitātes analīzi veidoja 109 pacienti, kam bija vismaz 24 stundu video EEG abos – sākotnējās un vērtēšanas periodos. Par respondentiem tika uzskatīti 43,6 % ar levetiracetāmu ārstēti pacienti un 19,6 % pacienti ar placebo. Atbilstoši rezultāti ir visās vecuma grupās. Turpinot ilgstošu ārstēšanu, 8,6 % pacientu nebija krampju vismaz 6 mēnešus un 7,8 % nebija krampju vismaz 1 gadu.

35 zīdaiņi, jaunāki par 1 gada vecumu ar parciāliem krampjiem, no kuriem 13 bija jaunāki par 6 mēnešiem, tika iekļauti placebo kontrolētos klīniskajos pētījumos.

Monoterapijai parciālu krampju ar vai bez sekundāras ģeneralizācijas ārstēšanai pacientiem no 16 gadu vecuma ar primāri diagnosticētu epilepsiju.

Levetiracetāma monoterapijas efektivitāte 576 pacientiem (16 gadus veciem vai vecākiem) ar pirmreizēji vai nesen diagnosticētu epilepsiju tika pierādīta dubultmaskētā paralēlu grupu ne sliktākas efektivitātes salīdzinājumā ar karbamazepīna ilgstošas darbības zāļu formu (CR).

Pacientiem bija jābūt neprovocētiem krampjiem vai tikai ģeneralizētiem toniski-kloniskiem krampjiem. Pacienti pēc nejaušības principa saņēma karbamazepīnu CR 400 – 1200 mg dienā vai levetiracetāmu 1000 – 3000 mg dienā, ārstēšanas ilgums bija līdz 121 nedēļai atkarībā no atbildes reakcijas.

6 mēnešu periodu bez krampjiem sasniedza 73,0 % levetiracetāma pacientu un 72,8 % pacientu, kas ārstēti ar karbamazepīnu CR; pieļaujamā starpība starp ārstēšanas veidiem bija 0,2 % (95 % CI: -7.8 8.2). Vairāk kā pusei pacientu nebija krampju 12 mēnešus (56,6 % un 58,5 % attiecīgi ar levetiracetāmu un karbamazepīnu CR ārstētiem pacientiem).

Pētījumā, kas atspoguļoja klīnisko praksi, uzturošie pretepilepsijas medikamenti varēja tikt atcelti ierobežotam pacientu skaitam, kas atbildēja uz levetiracetāma papildterapiju (36 pieaugušajiem pacientiem no 69).

Papildterapija mioklonisko krampju ārstēšanā pieaugušajiem un pusaudžiem no 12 gadu vecuma ar Juvenīlo Mioklonisko Epilepsiju.

Levetiracetāma klīniskā efektivitāte tika noteikta 16 nedēļu ilgā dubultklā, placebo kontrolētā pētījumā, ar 12 gadus veciem un vecākiem pacientiem, kuri slimo ar mioklonisku juvenīlu epilepsiju ar dažādiem mioklonisko krampju sindromiem.

Šajā pētījumā levetiracetāms tika dots 3000 mg/dienā, sadalot 2 devās. 58,3 % ar levetiracetāmu un 23,3 % ar placebo ārstētiem pacientiem bija mioklonisko krampju dienu samazināšanās par vismaz 50 % nedēļā. Turpinot ārstēšanu ilgstoši, 28,6 % pacientu neradās miokloniski krampji vismaz 6 mēnešus un 21,0 % neradās miokloniski krampji vismaz 1 gadu.

Papildterapija primāri ģeneralizētu toniski klonisku krampju ārstēšanā pieaugušajiem un pusaudžiem no 12 gadu vecuma ar idiopātisku ģeneralizētu epilepsiju.

Levetiracetāma efektivitāte dažādu sindromu gadījumā (juvenila miokloniska epilepsija, juvenila absansu epilepsija, bērnu absansu epilepsija vai epilepsija ar *Grand Mal* krampjiem pamostoties) tika pierādīta 24 nedēļu dubultmaskētā, placebo kontrolētā pētījumā, kurā bija iesaistīti pieaugušie, pusaudži un neliels skaits bērnu, kuri slimo ar idiopātisku ģeneralizētu epilepsiju ar primāri ģeneralizētiem toniski kloniskiem (PĢTK) krampjiem.

Šajā pētījumā levetiracetāma deva bija 3000 mg/dienā pieaugušajiem un pusaudžiem vai 60 mg/kg/dienā bērniem, sadalot 2 devās.

72,2 % no pacientiem, ārstētiem ar levetiracetāmu un 45,2 % ar placebo ārstētiem pacientiem bija 50 % uzlabošanās PĢTK krampju lēkmēm nedēļā. Turpinot ārstēšanu ilgstoši, 47,4 % pacientu neradās toniski kloniski krampji vismaz 6 mēnešus un 31,5 % toniski kloniski krampji neradās vismaz 1 gadu.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Levetiracetāms ir ļoti labi šķīstošs savienojums ar labu izplatīšanās spēju. Farmakokinētiskais raksturojums ir lineārs ar nelielām atšķirībām gan starp subjektiem, gan katra subjekta organismā. Pēc atkārtotas lietošanas klīrenss nemainās. Nav nekādu atšķirīgu pazīmju, ko noteiktu dzimums, rase vai diennakts cikls. Farmakokinētiskās īpašības veseliem brīvprātīgajiem un epilepsijas pacientiem ir vienādas.

Pilnīgās un lineārās uzsūkšanās dēļ līmenis plazmā nosakāms pēc perorāli lietotās levetiracetāma devas, kas izteikta mg/kg ķermeņa masas. Tāpēc levetiracetāma līmenis plazmā nav jākontrolē.

Pieaugušiem un bērniem ir pierādīta nozīmīga korelācija starp koncentrāciju siekalās un plazmā (siekalu/plazmas koncentrācijas koeficients bija 1–1,7, ja tika lietotas tabletes, un 4 stundas pēc devas lietošanas, ja tika iedzerts šķīdums iekšķīgai lietošanai).

Pieaugušiem un pusaudžiem

Uzsūkšanās

Pēc iekšķīgas lietošanas levetiracetāms ātri uzsūcas. Perorālā absolūtā bioloģiskā pieejamība ir gandrīz 100 %.

Maksimālā koncentrācija plazmā ($C_{\max}$) tiek sasniegta 1,3 stundas pēc devas lietošanas. Līdzsvara koncentrācija tiek sasniegta pēc divu dienu lietošanas divas reizes dienā.

Maksimālā koncentrācija ($C_{\max}$) pēc attiecīgi vienas 1000 mg devas un vairākām 1000 mg devām divas reizes dienā parasti ir attiecīgi 31 un 43 µg/ml.

Uzsūkšanās apjoms nav atkarīgs no devas un to neietekmē uzturs.

Izkliede

Nav pieejamas ziņas par izkriedi cilvēka audos.

Ne levetiracetāms, ne tā primārais metabolīts nozīmīgā daudzumā nesaistās ar plazmas olbaltumiem (< 10 %).

Levetiracetāma izkriedes tilpums ir aptuveni 0,5 – 0,7 l/kg, kas ir tuvu kopējam organisma ūdens tilpumam.

Biotransformācija

Levetiracetāms cilvēka organismā ekstensīvi nemetabolizējas. Svarīgākais metabolisma ceļš (24 % devas) ir acetamīda grupas enzimatiska hidrolīze. Primārā metabolīta ucb L057 veidošanos nenodrošina citohroma P₄₅₀ izoformas. Acetamīda grupas hidrolīze nosakāma daudzos audos, tostarp asins šūnās. Metabolīts ucb L057 ir farmakoloģiski neaktīvs.

Atklāti arī divi nenožīmīgāki metabolīti. Viens tika iegūts pirolidona gredzena hidroksilēšanā (1,6 % devas), bet otrs pirolidona gredzenu atverot (0,9 % devas).

Citi neidentificēti savienojumi ir tikai 0,6 % devas.

In vivo ne levetiracetāmam, ne tā primārajam metabolītam nav konstatēta enantiomēriska interkonversija.

In vitro levetiracetāmam un tā primārajam metabolītam nav atklāta spēja inhibēt svarīgāko cilvēka aknu citohroma P₄₅₀ izoformas (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 un 1A2), glikuroniltransferāzes (UGT1A1 un UGT1A6) un epoksīda hidroksilāzes aktivitāti. Turklāt levetiracetāms neietekmē valproiskābes *in vitro* glikuronizāciju.

Cilvēka hepatocītu kultūrā levetiracetāms neietekmēja vai tam bija neliela ietekme uz CYP1A2, SUL1E1 vai UGT1A1. Levetiracetāms izraisīja mērenu CYP2B6 un CYP3A4 indukciju. *In vitro* un *in vivo* savstarpējās mijiedarbības dati par orālajiem kontraceptīvajiem līdzekļiem, digoksīnu un varfarīnu norāda, ka *in vivo* nav paredzama nozīmīga enzīmu indukcija. Tāpēc Keppra un citu vielu mijiedarbība nevarētu rasties.

Eliminācija

Plazmas pusperiods pieaugušajiem ir 7 ± 1 stunda, kas nemainās ne atkarībā no devas, ne ievadīšanas veida, ne arī atkārtotas lietošanas gadījumā. Vidējais kopējais organisma klīrenss ir 0,96 ml/min/kg.

Svarīgākais izvadīšanas ceļš ir ar urīnu, kas vidēji ir 95 % devas (aptuveni 93 % devas tiek izvadīti 48 stundās). Izvadīšana ar izkārnījumiem ir tikai 0,3 % devas.

Kumulatīvā levetiracetāma un tā primārā metabolīta ekskrecija urīnā pirmās 48 stundās ir attiecīgi 66 % and 24 % devas.

Levetiracetāma un ucb L057 nieru klīrenss ir attiecīgi 0,6 un 4,2 ml/min/kg, kas liecina, ka levetiracetāms tiek izvadīts glomerulārās filtrācijas ceļā ar sekojošu reabsorbciju kanāliņos. Primārais metabolīts papildus filtrācijai kamoliņos tiek izvadīts arī aktīvas kanāliņu sekrēcijas ceļā. Levetiracetāma eliminācija korelē ar kreatinīna klīrensu.

Gados vecākiem pacientiem

Gados vecākiem pacientiem pusperiods palielinās par aptuveni 40 % (10 – 11 stundām). Tas saistīts ar nieru darbības pavājināšanos šai pacientu grupā (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Gan levetiracetāma, gan tā primārā metabolīta šķietamais organisma klīrenss korelē ar kreatinīna klīrensu. Tāpēc pacientiem ar vidēji smagiem un smagiem nieru darbības traucējumiem Keppra dienas balstdevu ieteicams pielāgot kreatinīna klīrensam (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Anūriskiem pieaugušiem pacientiem ar terminālu nieru slimību laikā starp dialīzes seansi un dialīzes seansa laikā pusperiods bija attiecīgi 25 un 3,1 stunda.

Parasta 4 stundu dialīzes seansa laikā levetiracetāma frakcionētā izvadīšana bija 51 %.

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem un vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem nav novērotas nozīmīgas levetiracetāma klīrensa pārmaiņas. Vairumam pacientu ar smagiem aknu darbības traucējumiem vienlaicīgu nieru darbības traucējumu dēļ levetiracetāma klīrenss samazinājās par vairāk nekā 50 % (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Bērniem (4 – 12 g.v.)

Pēc vienas devas (20 mg/kg) perorālas ievadīšanas ar epilepsiju slimiem bērniem (6–12 g.v.) levetiracetāma pusperiods bija 6,0 stundas. Šķietamais organisma klīrenss ir par aptuveni 30 % lielāks nekā pieaugušiem epilepsijas pacientiem.

Pēc atkārtotas iekšķīgas lietošanas (20–60 mg/kg/dienā) ar epilepsiju slimiem bērniem (4–12 g.v.) levetiracetāms tika ātri absorbēts. Maksimālā koncentrācija plazmā tika novērota 0,5–1 stundu pēc devas lietošanas. Tika novērots, ka maksimālā koncentrācija plazmā un laukums zem līknes palielinājās lineāri un proporcionāli devai. Eliminācijas pusperiods bija apmēram 5 stundas. Šķietamais organisma klīrenss bija 1,1 ml/min/kg.

Zīdaiņiem un bērniem (1 mēn. – 4 g.v.)

Pēc 100 mg/ml šķīduma iekšķīgai lietošanai vienreizējas devas (20 mg/kg) lietošanas ar epilepsiju slimiem bērniem (1 mēn. – 4 g.v.) levetiracetāms tika ātri absorbēts, un maksimālā koncentrācija plazmā tika novērota apmēram 1 stundu pēc devas lietošanas. Farmakokinētikas pētījumu rezultāti liecināja, ka pusperiods bija īsāks (5,3 h) nekā pieaugušiem (7,2 h), un šķietamais klīrenss bija ātrāks (1,5 ml/min/kg) nekā pieaugušiem (0,96 ml/min/kg).

Farmakokinētiskā analīze populācijā veikta pacientiem vecumā no 1 mēneša līdz 16 gadiem; ķermeņa masa nozīmīgi korelēja ar šķietamo klīrensu (paaugstinoties ķermeņa masai paaugstinās klīrenss) un šķietamo izkļādes tilpumu. Abus parametrus iespaido arī vecums. Šis efekts ir izteiktāks jaunākiem zīdaiņiem un samazinājās vecumam pieaugot, kļūstot nenoizīmīgs ap 4 gadu vecumu.

Farmakokinētiskās analīzes abās populācijās uzrādīja ap 20 % levetiracetāma šķietamā klīrensa pieaugumu, kad tas tika nozīmēts kopā ar fermentus inducējošiem pretepilepsijas līdzekļiem.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti, iespējamu kancerogenitāti un toksisku ietekmi uz reproduktivitāti un attīstību neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Klīniskos pētījumos nav novērotas blakusparādības, bet konstatētās žurkām un mazākā mērā pelēm, lietojot attiecīgi cilvēkam līdzīgu devu, ar varbūtēju nozīmi klīniskā praksē, ir pārmaiņas aknās, kas liecina par adaptīvu atbildreakciju, piemēram, ķermeņa masas palielināšanās un centrilobulāra hipertrofija, taukainā infiltrācija un paaugstināts aknu enzīmu līmenis plazmā.

Netika novērotas nevēlamas blakusaprādības uz tēviņu vai mātišu fertilitāti vai vairošanos žurkām, lietojot devas līdz 1800 mg/kg/dienā (x 6 maksimālā rekomendētā dienas deva atbilstoši mg/m²) vecākiem un F1 pēcnācējiem.

Divi embrija augļa attīstības pētījumi (EAA) tika veikti uz žurkām pie 400, 1200 un 3600 mg/kg/d devas. Tikai vienā no diviem EAA pētījumiem pie 3600 mg/kg/d novērota viegla augļa masas pazemināšanās, kas ir saistīta ar minimālu pieaugumu skeleta pārmaiņās/nelielām anomālijām. Nebija novērota ietekme uz embriju mirstību un paaugstināta malformāciju incidence. NOAEL (no observed adverse effect level (augstākā noteiktā deva/koncentrācija pie kuras nav novērojami negatīvi efekti)) bija 3600 mg/kg/d grūsnām žurku mātītēm (x 12 maksimālā rekomendētā dienas deva atbilstoši mg/m²) un 1200 mg/kg/d augļiem.

Četri embrija augļa attīstības pētījumi tika veikti ar trušiem pie 200, 600, 800, 1200 un 1800 mg/kg/dn devas. 1800 mg/kg/dn deva izraisīja ievērojamu toksicitāti mātei un augļa masas pazemināšanos saistībā ar kardiovaskulāru/ skeleta anomāliju pieaugumu auglim. NOAEL bija <200 mg/kg/d mātēm un 200 mg/kg/d auglim (atbilstoši maksimālāi rekomendētai dienas devai uz mg/m²).

Peri- un post-natālās attīstības pētījumi tika veikti ar žurkām ar levetiracetāma devām 70, 350 un 1800 mg/kg/d. NOAEL bija ≥ 1800 mg/kg/d F0 mātītēm un F1 pēcnācējiem, kas atšķirti no zīdītājas, bija izdzīvojuši, auga un attīstījās (x 6 maksimālā rekomendētā dienas deva atbilstoši mg/m²).

Pētījumi ar jaundzimušām un nepieaugušām žurkām un suņiem pierādīja, ka blakusparādības netika konstatētas nevienā no standarta attīstības vai nobriešanas galapunktiem, lietojot devas līdz 1800 mg/kg/dienā (x 6 – 17 maksimālā rekomendētā dienas deva atbilstoši mg/m²).

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols:

Kroskarmelozes nātrija sāls

Makrogols 6000

Koloidālais bezūdens silīcija dioksīds

Magnija stearāts

Apvalks

Daļēji hidrolizēts polivinilspirts

Titāna dioksīds (E171)

Makrogols 3350

Talks

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Alumīnija/PVH blisteri, kas ievietoti kartona kārbīņās pa 10, 20, 30, 50, 60, 100 apvalkotām tabletēm un vairāku kastīšu iepakojumos pa 200 (2 kastītes pa 100) apvalkotām tabletēm.

Alumīnija/PVH perforēti blisteri ar vienu devu kontūrligzdā, kas ievietoti kartona kārbiņās pa 100 × 1 apvalkotai tabletei.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2000. gada 29. septembris
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2015. gada 20. augusts

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu>.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Keppra 100 mg/ml šķīdums iekšķīgai lietošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs ml satur 100 mg levetiracetāma (levetiracetam).

Palīgvielas ar zināmu iedarbību:

Katrs ml satur 2,7 mg metilparahidroksibenzoāta (E218), 0,3 mg propilparahidroksibenzoāta (E216) un 300 mg maltīta šķidrums.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums iekšķīgai lietošanai.

Dzidrs šķidrums.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Keppra indicēts monoterapijā parciālu krampju ar sekundāru ģeneralizāciju vai bez tās ārstēšanai pieaugušajiem un pusaudžiem no 16 gadu vecuma ar pirmreizēji diagnosticētu epilepsiju.

Keppra indicēts papildterapijai šādos gadījumos:

- parciālu krampju ar sekundāru ģeneralizāciju vai bez tās ārstēšanai ar epilepsiju slimiem pieaugušajiem, pusaudžiem, bērniem un zīdaiņiem no 1 mēneša vecuma;
- mioklonisku krampju ārstēšanai pieaugušajiem un pusaudžiem no 12 gadu vecuma ar Juvenīlo mioklonisko epilepsiju;
- primāru ģeneralizētu toniski klonisku krampju ārstēšanā pieaugušajiem un idiopātiskas ģeneralizētas epilepsijas ārstēšanai pusaudžiem no 12 gadu vecuma.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Parciālie krampji

Ieteicamā deva monoterapijai (no 16 gadu vecuma) un papildterapijai ir tāda pati; kā aprakstīts turpmāk.

Visas indikācijas

Pieaugušie (≥18 g.v.) un pusaudži (12-17 g.v.), kuru ķermeņa masa ir 50 kg vai vairāk

Terapeitiskā sākuma deva ir 500 mg divas reizes dienā. Šo devu var sākt lietot pirmajā ārstēšanas dienā. Tomēr, pamatojoties uz ārsta novērtējumu par lēkmju samazināšanos salīdzinājumā ar iespējamām blakusparādībām, var dot mazāku sākuma devu 250 mg divas reizes dienā. Pēc divām nedēļām to var palielināt līdz 500 mg divas reizes dienā.

Atkarībā no klīniskās atbildreakcijas un panesamības dienas devu var palielināt līdz 1500 mg divas reizes dienā. Devu drīkst palielināt vai samazināt par 250 mg vai 500 mg divas reizes dienā ik pēc 2 – 4 nedēļām.

Pusaudži (12-17 g.v.), kuru ķermeņa masa ir mazāka par 50 kg, un bērnino 1 mēneša vecuma

Ārstam ir jānozīmē vispiemērotākā zāļu forma, iepakojums un stiprums atbilstoši pacienta ķermeņa masai, vecumam, un nepieciešamajai devai. Devas pielāgošanu, pamatojoties uz ķermeņa masu, skatīt sadaļā *Pediatriskā populācija*.

Pārtraukšana

Ja levetiracetāma lietošana jāpārtrauc, tad ieteicams to darīt pakāpeniski (piemēram, pieaugušiem un pusaudžiem, kuru ķermeņa masa ir lielāka par 50 kg: devu samazināt pa 500 mg divas reizes dienā ik pēc divām līdz četrām nedēļām; zīdaiņiem, vecākiem par 6 mēnešiem, bērniem un pusaudžiem, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 50 kg: devu samazināt par ne vairāk kā 10 mg/kg divas reizes dienā ik pēc divām nedēļām; zīdaiņiem (jaunākiem par 6 mēnešiem): devu samazināt par ne vairāk kā 7 mg/kg divas reizes dienā ik pēc divām nedēļām).

Īpašas pacientu grupas

Gados vecākiem pacientiem (pēc 65 g.v.)

Devu ieteicams pielāgot gados vecākiem pacientiem ar nieru darbības traucējumiem (skatīt “Nieru darbības traucējumi” turpmāk).

Nieru darbības traucējumi

Dienas deva jāizvēlas individuāli atkarībā no nieru darbības.

Pieaugušajiem pacientiem skatīt tabulu turpmāk un pielāgojiet devu kā norādīts. Lai izmantotu šo dozēšanas tabulu, jānosaka pacienta kreatinīna klīrenss (KL_{kr}) ml/min. KL_{kr} ml/min. var noteikt pēc seruma kreatinīna (mg/dl) raksturlieluma, pieaugušajiem un pusaudžiem, kuru ķermeņa masa ir 50 kg vai vairāk, ar šādu formulu:

$$KL_{kr} \text{ (ml/min)} = \frac{[140 - \text{vecums (gadi)}] \times \text{masa (kg)}}{72 \times \text{seruma kreatinīns (mg/dl)}} \quad (\times 0,85 \text{ sievietēm})$$

Tad KL_{kr} tiek pielāgots ķermeņa izmēriem (QI) sekojoši:

$$KL_{kr} \text{ (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = \frac{KL_{kr} \text{ (ml/min)}}{\text{Personas } QI \text{ (m}^2\text{)}} \times 1,73$$

Devas korekcijas pieaugušiem un pusaudžu vecuma pacientiem, kuru ķermeņa masa ir lielāka par 50 kg, ar nieru darbības traucējumiem:

Grupa	Kreatinīna klīrenss (ml/min/1,73 m ²)	Deva un lietošanas biežums
Normāli	≥ 80	500 – 1500 mg divas reizes dienā
Viegli	50 – 79	500 – 1000 mg divas reizes dienā
Vidēji smagi	30 – 49	250 – 750 mg divas reizes dienā
Smagi	< 30	250 – 500 mg divas reizes dienā
Pacienti ar terminālu nieru slimību, kam tiek veikta dialīze ⁽¹⁾	-	500 – 1000 mg vienu reizi dienā ⁽²⁾

⁽¹⁾ Pirmā ārstēšanas dienā ar levetiracetāmu ieteicama 750 mg piesātinošā deva.

⁽²⁾ Pēc dialīzes seansa ieteicama 250 – 500 mg papilddeva.

Bērniem, kam ir nieru darbības traucējumi, levetiracetāma deva jāpielāgo atbilstoši nieru funkcijām, jo levetiracetāma klīrenss ir saistīts ar nieru darbību. Šo ieteikumu pamato pētījums, kurā tika iesaistīti pieauguši pacienti ar nieru darbības traucējumiem.

KLkr ml/min/1,73 m² var noteikt pēc seruma kreatinīna (mg/dl) raksturlieluma, pusaudžiem, bērniem un zīdaiņiem, lietojot šādu formulu (Schwartz formula):

$$\text{KLkr (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = \frac{\text{Augums (cm)} \times \text{ks}}{\text{Seruma Kreatinīns (mg/dl)}}$$

ks=0,45 laikā dzimušajiem bērniem līdz 1 gada vecumam; ks=0,55 bērniem līdz 13 gadiem un pusaudžu meitenēm; ks=0,7 pusaudžu zēniem.

Devas korekcijas zīdaiņiem, bērniem un pusaudžu vecuma pacientiem, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 50 kg, ar nieru darbības traucējumiem:

Grupa	Kreatinīna klīrenss (ml/min/1,73 m ²)	Deva un lietošanas biežums ⁽¹⁾	
		Zīdaiņi no 1 mēneša un jaunāki par 6 mēnešiem	Zīdaiņi no 6 līdz 23 mēnešiem, bērni un pusaudži, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 50 kg
Normāli	≥ 80	7 – 21 mg/kg (0,07 – 0,21 ml/kg) divas reizes dienā	10 – 30 mg/kg (0,10 – 0,30 ml/kg) divas reizes dienā
Viegli	50 – 79	7 – 14 mg/kg (0,07 – 0,14 ml/kg) divas reizes dienā	10 – 20 mg/kg (0,10 – 0,20 ml/kg) divas reizes dienā
Vidēji smagi	30 – 49	3,5 – 10,5 mg/kg (0,035 – 0,105 ml/kg) divas reizes dienā	5 – 15 mg/kg (0,05 – 0,15 ml/kg) divas reizes dienā
Smagi	< 30	3,5 – 7 mg/kg (0,035 – 0,07 ml/kg) divas reizes dienā	5 – 10 mg/kg (0,05 – 0,10 ml/kg) divas reizes dienā
Pacienti ar terminālu nieru slimību, kam tiek veikta dialīze	-	7 – 14 mg/kg (0,07 – 0,14 ml/kg) vienu reizi dienā ⁽²⁾ ⁽⁴⁾	10 – 20 mg/kg (0,10 – 0,20 ml/kg) vienu reizi dienā ⁽³⁾ ⁽⁵⁾

⁽¹⁾ Keppra šķīdums iekšķīgai lietošanai jālieto devā līdz 250 mg, gadījumos, kad ieteicamā deva nevar tikt sasniegta, lietojot vairākas 250 mg tabletes, un pacientiem, kuri nespēj norīt tabletes.

⁽²⁾ Pirmā ārstēšanas dienā ar levetiracetāmu ieteicama 10,5 mg/kg (0,105 ml/kg) piesātinošā deva.

⁽³⁾ Pirmā ārstēšanas dienā ar levetiracetāmu ieteicama 15 mg/kg (0,15 ml/kg) piesātinošā deva.

⁽⁴⁾ Pēc dialīzes seansa ieteicama 3,5 – 7 mg/kg (0,035 – 0,07 ml/kg) papilddeva.

⁽⁵⁾ Pēc dialīzes seansa ieteicama 5 – 10 mg/kg (0,05 – 0,10 ml/kg) papilddeva.

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem deva nav jāmaina. Pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem kreatinīna klīrenss var nenorādīt nieru mazspējas pakāpi. Tāpēc, ja kreatinīna klīrenss ir < 60 ml/min/1,73 m², dienas balstdevu ieteicams samazināt par 50 %.

Pediātriskā populācija

Ārstam jāordinē pacienta vecumam, ķermeņa masai un devai visatbilstošākā zāļu forma, iepakojums un stiprums.

Keppra šķīdums iekšķīgai lietošanai ir piemērotākā zāļu forma lietošanai zīdaiņiem un bērniem jaunākiem par 6 gadiem. Turklāt, pieejamo tablešu stiprumi nav piemēroti sākotnējai terapijai bērniem, kuri sver mazāk par 25 kg, kā arī pacientiem, kuri nespēj norīt tabletes, vai lietošanai devās līdz 250 mg. Visos iepriekš minētajos gadījumos jālieto Keppra šķīdums iekšķīgai lietošanai.

Monoterapija

Keppra drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem līdz 16 gadiem monoterapijā, līdz šim nav pierādīta.
Dati nav pieejami.

Pusaudžiem (16 un 17 gadus veciem) ar ķermeņa masu 50 kg vai lielāku, ar vai bez sekundārās ģeneralizācijas un nesen diagnosticētas epilepsijas gadījumā ar parciāliem krampjiem.
Lūdzu, skatīt iepriekš minēto sadaļu par *pieaugušajiem* (≥ 18 gadi) un *pusaudžiem* (12–17 gadi), kuru svars ir 50 kg vai vairāk.

Papildterapija 6–23 mēnešus veciem zīdaiņiem, bērniem (2–11 g.v.) un pusaudžiem (12–17 g.v.), kuru ķermeņa masa ir mazāka par 50 kg

Terapeitiskā sākuma deva ir 10 mg/kg divas reizes dienā.
Atkarībā no klīniskās atbildreakcijas un panesamības devu var palielināt pa 10 mg/kg divas reizes dienā ik pēc 2 nedēļām līdz 30 mg/kg divas reizes dienā. Devu drīkst palielināt vai samazināt par ne vairāk kā 10 mg/kg divas reizes dienā ik pēc 2 nedēļām. Visām indikācijām jālieto mazākā efektīvā deva.

Visu indikāciju gadījumā deva bērniem ar ķermeņa masu 50 kg vai lielāku ir tāda pati kā pieaugušajiem.
Visām indikācijām, lūdzu, skatīt iepriekš minēto sadaļu par *pieaugušajiem* (≥ 18 gadi) un *pusaudžiem* (12–17 gadi), kuru svars ir 50 kg vai vairāk.

Ieteicamā deva zīdaiņiem no 6 mēnešu vecuma, bērniem un pusaudžiem:

Ķermeņa masa	Sākuma deva: 10 mg/kg divas reizes dienā	Maksimālā deva: 30 mg/kg divas reizes dienā
6 kg ⁽¹⁾	60 mg (0,6 ml) divas reizes dienā	180 mg (1,8 ml) divas reizes dienā
10 kg ⁽¹⁾	100 mg (1 ml) divas reizes dienā	300 mg (3 ml) divas reizes dienā
15 kg ⁽¹⁾	150 mg (1,5 ml) divas reizes dienā	450 mg (4,5 ml) divas reizes dienā
20 kg ⁽¹⁾	200 mg (2 ml) divas reizes dienā	600 mg (6 ml) divas reizes dienā
25 kg	250 mg divas reizes dienā	750 mg divas reizes dienā
Sākot no 50 kg ⁽²⁾	500 mg divas reizes dienā	1500 mg divas reizes dienā

⁽¹⁾ Lietojot bērniem, kuru ķermeņa masa ir 25 kg vai mazāk, ārstēšanas sākumā priekšroka jādod Keppra 100 mg/ml šķīdumam iekšķīgai lietošanai.

⁽²⁾ Bērniem un pusaudžiem, kuru ķermeņa masa ir 50 kg vai vairāk, deva ir tāda pati kā pieaugušiem.

Papildterapija 1-6 mēnešus veciem zīdaiņiem

Terapeitiskā sākuma deva ir 7 mg/kg divas reizes dienā.
Atkarībā no klīniskās atbildreakcijas un panesamības devu var palielināt pa 7 mg/kg divas reizes dienā ik pēc 2 nedēļām līdz ieteicamai devai 21 mg/kg divas reizes dienā. Devu drīkst palielināt vai samazināt par ne vairāk kā 7 mg/kg divas reizes dienā ik pēc 2 nedēļām. Jālieto vismazākā efektīvā deva.

Zīdaiņiem ārstēšanu vajadzētu sākt ar Keppra 100 mg/ml šķīdumu iekšķīgai lietošanai.

Ieteicamās devas zīdaiņiem vecumā no 1 līdz 6 mēnešiem:

Ķermeņa masa	Sākuma deva: 7 mg/kg divas reizes dienā	Maksimālā deva: 21 mg/kg divas reizes dienā
4 kg	28 mg (0,3 ml) divas reizes dienā	84 mg (0,85 ml) divas reizes dienā
5 kg	35 mg (0,35 ml) divas reizes dienā	105 mg (1,05 ml) divas reizes dienā
7 kg	49 mg (0,5 ml) divas reizes dienā	147 mg (1,5 ml) divas reizes dienā

Ir pieejami trīs iepakojumi:

- 300 ml pudele ar 10 ml šļirci (nodrošina līdz pat 1000 mg levetiracetāma), graduēta ik pa 0,25 ml (atbilstoši 25 mg).
Šī zāļu forma jāizraksta bērniem no 4 gadu vecuma un vecākiem, pusaudžiem un pieaugušajiem.
- 150 ml pudele ar 5 ml šļirci (nodrošina līdz pat 500 mg levetiracetāma), graduēta ik pa 0,1 ml (atbilstoši 10 mg) no 0,3 ml līdz 5 ml un ik pa 0,25 ml (atbilstoši 25 mg) no 0,25 ml līdz 5 ml. Lai nodrošinātu precīzu dozēšanu, šī zāļu forma jāizraksta zīdaiņiem un maziem bērniem vecumā no 6 mēnešiem līdz 4 gadiem.
- 150 ml pudele ar 1 ml šļirci (nodrošina līdz pat 100 mg levetiracetāma), graduēta ik pa 0,05 ml (atbilstoši 5 mg).
Lai nodrošinātu precīzu dozēšanu, šī zāļu forma jāizraksta zīdaiņiem vecumā no 1 līdz 6 mēnešiem.

Lietošanas veids

Šķīdumu iekšķīgai lietošanai var atšķaidīt glāzē ūdens vai bērna pudelītē un jālieto kopā ar ēdienu vai bez tā. Pēc perorālas levetiracetāma lietošanas mutē var būt rūgta garša.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai citiem pirolidona atvasinājumiem, vai jebkuru no

6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Nieru darbības traucējumi

Lietojot levetiracetāmu pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, var būt nepieciešama devas pielāgošana. Pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem pirms devas izvēles ieteicams novērtēt nieru darbību (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Akūts nieru bojājums

Levetiracetāma lietošana ļoti retos gadījumos ir saistīta ar akūtu nieru bojājumu, kas var rasties dažas dienas līdz vairākus mēnešus pēc zāļu lietošanas.

Asins šūnu skaits

Retos gadījumos saistībā ar levetiracetāma lietošanu, parasti ārstēšanas sākumā, aprakstīts samazināts asins šūnu skaits (neitropēnija, agranulocitoze, leukopēnija, trombocitopēnija un pancitopēnija). Ieteicams veikt pilnu asins ainu pacientiem ar izteiktu vājumu, drudzi, atkārtotām infekcijām vai koagulācijas traucējumiem (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pašnāvība

Ir ziņots par pašnāvības mēģinājumiem, pašnāvības domām un pašnāvniecisku uzvedību pacientiem, kuri ārstēti ar pretepilepsijas zālēm (ieskaitot levetiracetāmu). Randomizētu, placebo kontrolētu pētījumu ar pretepilepsijas zālēm metaanalīze uzrāda nedaudz palielinātu pašnāvības domu un uzvedības risku. Šā riska mehānisms nav zināms.

Tādēļ jāuzrauga vai pacientiem nerodas depresija un/vai pašnāvības domas un darbības, un jāapsver atbilstoša ārstēšana. Pacientiem (un pacientu aprūpētājiem) jāiesaka, ka depresijas un/vai pašnāvības domu un darbību rašanās gadījumā jāmeklē medicīniskā palīdzība.

Neparasta un agresīva uzvedība

Levetiracetāms var izraisīt psihotiskus simptomus un uzvedības traucējumus, tai skaitā aizkaitināmību un agresivitāti. Pacientiem, kuri tiek ārstēti ar levetiracetāmu, jāuzrauga psihisko pazīmju rašanās, kas izpaužas kā ievērojamas garastāvokļa un/vai personības izmaiņas. Ja tiek pamanīta šāda uzvedība, jāapsver pielāgota ārstēšana vai pakāpeniska terapijas pārtraukšana. Ja tiek izlemts pārtraukt terapiju, lūdzu, skatīt 4.2. apakšpunktu.

Krampju pasliktināšanās

Tāpat kā citu veidu pretepilepsijas līdzekļi, levetiracetāms var reti saasināt krampju biežumu vai smagumu. Par šo paradoksālo efektu lielākoties tika ziņots pirmajā mēnesī pēc levetiracetāma lietošanas uzsākšanas vai devas palielināšanas, un tas bija atgriezenisks, pārtraucot zāļu lietošanu vai samazinot devu. Pacientiem jāiesaka nekavējoties konsultēties ar ārstu epilepsijas saasināšanās gadījumā.

Ir ziņots, piemēram, par efektivitātes trūkumu vai krampju pasliktināšanos pacientiem ar epilepsiju, kas saistīta ar nātrija sprieguma kanāla alfa apakšvienības 8 (*sodium voltage-gated channel alpha, SCN8A*) mutācijām.

QT intervāla pagarināšanās elektrokardiogrammā

Pēcregistrācijas uzraudzības laikā novēroti reti EKG QT intervāla pagarināšanās gadījumi. Lietojot levetiracetāmu pacientiem ar QTc intervāla pagarināšanos, pacientiem, kas vienlaicīgi tiek ārstēti ar zālēm, kas ietekmē QTc intervālu, vai pacientiem ar attiecīgu, iepriekš esošu sirds slimību vai elektrolītu traucējumiem, jāievēro piesardzība.

Pediatriskā populācija

Pieejamie dati par lietošanu bērniem neliecina par ietekmi uz augšanu un pubertāti. Tomēr joprojām nav zināms, vai ir ilgstoša ietekme uz mācīšanos, garīgo attīstību, augšanu, endokrīnajām funkcijām, pubertāti un reproduktīvo potenciālu.

Palīgvielas

Keppra 100 mg/ml šķīdums iekšķīgai lietošanai satur metilparahidroksibenzoātu (E218) un propilparahidroksibenzoātu (E216), kas var izraisīt alerģiskas reakcijas (iespējams, vēlīnas). Tas satur arī maltitola šķīdumu; pacienti, kam ir reti sastopama iedzimta fruktozes nepanesība, nedrīkst lietot šo medikamentu.

Nātrija saturs

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā ml, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Pretepilepsijas līdzekļi

Klīnisko pētījumu, kuros tika iesaistīti pieaugušie, pirmsregistrācijas dati liecina, ka levetiracetāms neietekmē pašreiz izmantojamo pretepilepsijas līdzekļu (fenitoīna, karbamazepīna, valproiskābes, fenobarbitāla, lamotrigīna, gabapentīna un primidona) koncentrāciju serumā un šie pretepilepsijas līdzekļi neietekmē levetiracetāma farmakokinētiku.

Tāpat kā pieaugušajiem, nav pierādījumu par klīniski nozīmīgu zāļu mijiedarbību bērniem, kas saņem levetiracetāmu līdz 60 mg/kg dienā.

Retrospektīvs farmakokinētiskās mijiedarbības novērtējums ar epilepsiju slimiem bērniem un pusaudžiem (4–17 g.v.) apstiprināja, ka levetiracetāma perorāla papildterapija neietekmē vienlaikus lietota karbamazepīna un valproāta koncentrāciju serumā līdzsvara stāvoklī. Tomēr dati liecina, ka bērniem, kas lieto enzīmus inducējošos pretepilepsijas līdzekļus, levetiracetāma klīrenss palielinās par 20 %. Devas pielāgošana nav nepieciešama.

Probenecīds

Konstatēts, ka probenecīds (500 mg četras reizes dienā) – nieru kanāliņu sekrēcijas blokators – kavē primārā metabolīta, bet ne levetiracetāma renālo klīrensu. Tomēr metabolīta koncentrācija saglabājas zema.

Metotreksāts

Ir ziņots, ka vienlaicīgi lietojot levetiracetāmu un metotreksātu, samazinās metotreksāta klīrenss, izraisot palielinātu/pagarinātu metotreksāta koncentrāciju asinīs, līdz pat potenciāli toksiskam līmenim. Metotreksāta un levetiracetāma līmenis asinīs rūpīgi jāvēro pacientiem, kuri vienlaikus ārstēti ar abām zālēm.

Perorālie pretapaugļošanās līdzekļi un cita farmakokinētiskā mijiedarbība

Levetiracetāms 1000 mg dienas devā neietekmē perorālo pretapaugļošanās līdzekļu (etinilestradiola un levonorgestrela) farmakokinētiku; nemainījās arī endokrīnie raksturlielumi (luteinizējošais hormons un progesterons). Levetiracetāms 2000 mg dienas devā neietekmē digoksīna un varfarīna farmakokinētiku; protrombīna laiks nemainījās. Lietošana vienlaikus ar digoksīnu, perorāliem pretapaugļošanās līdzekļiem un varfarīnu neietekmē levetiracetāma farmakokinētiku.

Caurejas līdzekļi

Ir bijuši atsevišķi ziņojumi par pazeminātu levetiracetāma efektivitāti, ja vienlaicīgi lietots osmotiskas darbības caurejas līdzeklis makrogols un levetiracetāms iekšķīgi. Tādēļ makrogolu nedrīkst lietot iekšķīgi vienu stundu pirms un vienu stundu pēc levetiracetāma lietošanas.

Uzturs un alkohols

Levetiracetāma uzsūkšanās apjomu uzturs neietekmē, taču nedaudz mazinās uzsūkšanās ātrums. Nav pieejami dati par levetiracetāma mijiedarbību ar alkoholu.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā

Reproduktīvā vecuma sievietēm nepieciešama speciālista konsultācija. Ja sieviete plāno grūtniecību, jāpārskata ārstēšana ar levetiracetāmu. Tāpat kā visu citu pretepilepsijas zāļu gadījumā, arī levetiracetāma lietošanu nedrīkst pārtraukt pēkšņi, jo tas var izraisīt krampju lēkmju saasināšanos, kas var nopietni kaitēt sievietei un nedzimušajam bērnam. Vairāku pretepilepsijas līdzekļu lietošana var būt saistīta ar lielāku iedzimtu defektu risku nekā monoterapija (atkarībā no lietotā pretepilepsijas līdzekļa), tādēļ, kad vien iespējams, jāizmanto monoterapija.

Grūtniecība

Liels pēcreģistrācijas datu apjoms par sievietēm, kuras grūtniecības pirmajā trimestrī saņēma levetiracetāmu monoterapijā (vairāk nekā 1800, no kurām vairāk nekā 1500 zāles saņēma grūtniecības 1. trimestrī), neliecina par lielu iedzimtu defektu riska pieaugumu. Pieejami ierobežoti dati par levetiracetāma monoterapijas iedarbību *in utero* uz bērnu neiroloģisko attīstību. Dati, kas iegūti no diviem novērošanas, uz populāciju balstītiem reģistru pētījumiem, kas veikti galvenokārt vienā un tajā pašā datu kopā no Ziemeļvalstīm, un kuros iekļauti vairāk nekā 1000 bērnu, kuri dzimuši sievietēm ar epilepsiju, kuras pirms dzemdībām saņēma levetiracetāma monoterapiju, neliecina par paaugstinātu autiskā spektra vai intelektuālās attīstības traucējumu risku, salīdzinot ar bērniem, kuri dzimuši sievietēm ar epilepsiju, un kuri *in utero* netika pakļauti pretepilepsijas līdzekļu iedarbībai. Vidējais novērošanas laiks bērniem levetiracetāma grupā bija īsāks nekā bērnu grupai, kura netika pakļauta pretepilepsijas līdzekļu iedarbībai (piem., 4,4 gadi salīdzinājumā ar 6,8 gadiem vienā no pētījumiem). Levetiracetāmu drīkst lietot grūtniecības laikā, ja pēc rūpīgas izvērtēšanas tiek izlemts, ka tas ir klīniski nepieciešams. Šādā gadījumā ieteicama vismazākā efektīvā deva.

Fizioloģiskās izmaiņas grūtniecības laikā var samazināt levetiracetāma koncentrāciju. Grūtniecības laikā novērota levetiracetāma koncentrācijas plazmā samazināšanās. Šī samazināšanās spilgtāk izteikta trešā trimestra laikā (līdz 60 % no pamatkoncentrācijas pirms grūtniecības). Lietojot levetiracetāmu sievietēm grūtniecības laikā, jānodrošina atbilstoša klīniskā aprūpe

Barošana ar krūti

Levetiracetāms izdalās cilvēka pienā, tāpēc barošana ar krūti nav ieteicama. Tomēr, ja ārstēšana ar levetiracetāmu ir nepieciešama barošanas ar krūti laikā, jāzīdver ārstēšanas ieguvums/risks, ņemot vērā barošanas ar krūti nozīmīgumu.

Fertilitāte

Pētījumos ar dzīvniekiem nekonstatēja ietekmi uz fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Klīniskie dati nav pieejami, potenciālais risks cilvēkam nav zināms.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Levetiracetāms maz vai mēreni ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Iespējamās atšķirīgās individuālās jutības dēļ dažiem pacientiem, it īpaši ārstēšanas sākumā vai pēc devas palielināšanas, var būt miegainība vai citi ar centrālo nervu sistēmu saistīti simptomi. Tāpēc pacientiem, kas veic īpašas iemaņas prasību darbu, piemēram, transportlīdzekļu vadīšanu vai mehānismu apkalpošanu, jāievēro piesardzība. Pacienti nav ieteicams vadīt automašīnu vai apkalpot mehānismus, kamēr nav noteikts, ka viņu spējas to darīt nav pavājinātas.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Biežāk novērotās blakusparādības bija nazofaringīts, miegainība, galvassāpes, nogurums un reibonis. Zemāk uzskaitīto blakusparādību profils ir pamatots ar apkopoto placebo kontrolēto klīnisko pētījumu ar visām indikāciju norādēm analīzi, kur kopējais ar levetiracetāmu ārstēto pacientu skaits bija 3416. Šie dati tiek papildināti ar levetiracetāma lietošanu attiecīgajos atklātajos pētījumu pagarinājumos, kā arī ar pēcreģistrācijas pieredzi. Levetiracetāma drošuma profils kopumā ir līdzīgs visās vecuma grupās (pieaugušajiem un pediatrijas pacientiem) un visām apstiprinātajām epilepsijas indikācijām.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Klīniskos pētījumos (pieaugušiem, pusaudžiem, bērniem un zīdaiņiem >1 mēnesi) vai lietošanas laikā pēc reģistrācijas novērotās blakusparādības sarindotas tabulā pa sistēmas orgānu grupām un biežuma. Nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā, un to novērotais biežums izteikts šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1000$) un ļoti reti ($< 1/10\,000$).

<u>MedDRA OSK</u>	<u>Biežuma kategorija</u>				
	<u>Ļoti bieži</u>	<u>Bieži</u>	<u>Retāk</u>	<u>Reti</u>	<u>Ļoti reti</u>
<u>Infekcijas un infestācijas</u>	Nazofaringīts			Infekcija	
<u>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi</u>			Trombocitopēnija, leikopēnija	Pancitopēnija, neitropēnija, agranulocitoze	
<u>Imūnās sistēmas traucējumi</u>				Zāļu izraisītas reakcijas ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (DRESS) ⁽¹⁾ , paaugstināta jutība (tai skaitā, angioedēma un anafilakse)	
<u>Vielmaiņas un uztures traucējumi</u>		Anoreksija	Ķermeņa masas samazināšanās, ķermeņa masas palielināšanās	Hiponatrēmija	

<u>MedDRA OSK</u>	<u>Biežuma kategorija</u>				
	<u>Loti bieži</u>	<u>Bieži</u>	<u>Retāk</u>	<u>Reti</u>	<u>Loti reti</u>
<u>Psihiskie traucējumi</u>		Depresija, naidīgums/ agresivitāte, trauksme, bezmiegs, nervozitāte/ aizkaitināmība	Pašnāvības mēģinājums, domas par pašnāvību, psihotiski traucējumi, neparasta uzvedība, halucinācijas, dusmas, apjukums, panikas lēkme, emocionāla labilitāte/ garastāvokļa svārstības, uzbudinājums	Pašnāvība, personības pārmaiņas, domāšanas traucējumi, delīrijs	Obsesīvi kompulsīvi traucējumi (2)
<u>Nervu sistēmas traucējumi</u>	Miegainība , galvassāpes	Krampji, līdzsvara traucējumi, reibonis, letargija, trīce	Amnēzija, atmiņas pasliktināšanās, koordinācijas traucējumi/ataks ija, parestēzijas, uzmanības traucējumi	Horeoatetoze, diskinēzija, hiperkinēze, gaitas traucējumi, encefalopātija, krampju saasināšanās, ļaudabīgais neiroleptiskais sindroms ⁽³⁾	
<u>Acu bojājumi</u>			Redzes dubultošanās, neskaidra redze		
<u>Ausu un labirinta bojājumi</u>		Reibonis			
<u>Sirds funkcijas traucējumi</u>				Elektrokardiogram mā pagarināts QT	
<u>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības</u>		Klepus			
<u>Kuņģa un zarnu trakta traucējumi</u>		Sāpes vēderā, caureja, dispepsija, vemšana, slikta dūša		Pankreatīts	
<u>Aknu un žults izvades sistēmas traucējumi</u>			Izmainītas aknu proves	Aknu mazspēja, hepatīts	

<u>MedDRA OSK</u>	<u>Biežuma kategorija</u>				
	<u>Ļoti bieži</u>	<u>Bieži</u>	<u>Retāk</u>	<u>Reti</u>	<u>Ļoti reti</u>
<u>Ādas un zemādas audu bojājumi</u>		Izsitumi	Alopēcija, ekzēma, nieze	Toksiska epidermas nekrolīze, Stīvensa–Džonsona sindroms, multiformā eritēma	
<u>Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</u>			Muskuļu vājums, mialģija	Rabdomiolīze un paaugstināts kreatīnfosfokināzes līmenis asinīs ⁽³⁾	
<u>Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi</u>				Akūts nieru bojājums	
<u>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</u>		Astēnija/nogurums			
<u>Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas</u>			Traumas		

⁽¹⁾ Skatīt minēto blakusparādību aprakstu.

⁽²⁾ Pēcreģistrācijas uzraudzībā ir novēroti ļoti reti obsesīvi kompulsīvu traucējumu (OKT) attīstības gadījumi pacientiem, kuriem anamnēzē ir OKT vai psihiski traucējumi.

⁽³⁾ Izplatība ir ievērojami augstāka japāņu izcelsmes pacientiem, salīdzinot ar ne-japāņu izcelsmes pacientiem.

Minēto blakusparādību apraksts

Paaugstinātas jutības reakcijas ar vairāku orgānu iesaisti

Ar levetiracetāmu ārstētiem pacientiem reti ziņots par paaugstinātas jutības reakcijām ar vairāku orgānu iesaisti (pazīstamas arī kā zāļu izraisītas reakcijas ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*, DRESS). Klīniskās izpausmes var attīstīties 2 līdz 8 nedēļu laikā pēc ārstēšanas uzsākšanas. Šo reakciju izpausme ir dažāda, bet tās tipiski izpaužas kā drudzis, izsitumi, sejas tūska, limfadenopātija, novirzes asins ainā, un var būt saistītas ar dažādu orgānu sistēmu, galvenokārt aknu, iesaisti. Ja ir aizdomas par paaugstinātas jutības reakcijām ar vairāku orgānu iesaisti, levetiracetāma lietošana ir jāpārtrauc.

Anoreksijas risks ir lielāks gadījumos, kad levetiracetāms tiek lietots vienlaicīgi ar topiramātu.

Pārtraucot Keppra lietošanu vairākos alopēcijas gadījumos tika novērota reģenerācija.

Dažos pancitopēnijas gadījumos tika noteikts kaulu smadzeņu nomākums.

Encefalopātijas gadījumus parasti novēroja ārstēšanas sākumā (dažas dienas līdz dažus mēnešus) un tie bija atgriezeniski pēc ārstēšanas pārtraukšanas.

Pediatriskā populācija

Kopā 190 pacienti, vecumā no 1 mēneša līdz jaunāki par 4 gadiem, tika ārstēti ar levetiracetāmu placebo-kontrolētos un atklātajos pētījumu pagarinājumos. Sešdesmit no šiem pacientiem tika ārstēti ar levetiracetāmu placebo kontrolētos pētījumos. 645 pacienti, vecumā no 4-16 gadiem, tika ārstēti ar levetiracetāmu placebo-kontrolētos un atklātajos pētījumu pagarinājumos. 233 no šiem pacientiem tika ārstēti ar levetiracetāmu placebo kontrolētos pētījumos. Abās šajās pediatrijas vecuma grupās dati ir papildināti ar pēcreģistrācijas pieredzi par levetiracetāma lietošanu.

Papildus, 101 zīdains, jaunāks par 12 mēnešiem, tika iekļauts kādā no pēcreģistrācijas drošuma pētījumiem. Netika atklātas jaunas bažas par levetiracetāma drošumu zīdaiņiem ar epilepsiju, jaunākiem par 12 mēnešiem.

Levetiracetāma blakusparādību profils parasti ir līdzīgs visās vecuma grupās un visām apstiprinātajām epilepsijas indikācijām. Drošuma rezultāti pediatrijas pacientiem placebo kontrolētos klīniskos pētījumos bija salīdzināmi ar levetiracetāma drošuma profilu pieaugušajiem, izņemot uzvedības un psihiskās blakusparādības, kas bērniem tika konstatētas biežāk nekā pieaugušiem. Bērniem un pusaudžiem vecumā no 4 līdz 16 gadiem, biežāk nekā citās vecuma grupās vai vispārējā drošuma profilā tika ziņots par vemšanu (ļoti bieži, 11,2 %), aiztācību (bieži, 3,4 %), garastāvokļa maiņām (bieži, 2,1 %), emocionālu labilitāti (bieži, 1,7 %), agresiju (bieži, 8,2 %), neparastu uzvedību (bieži, 5,6 %) un letarģiju (bieži, 3,9 %). Zīdaiņiem un bērniem vecumā no 1 mēneša līdz jaunākiem par 4 gadiem, biežāk nekā citās vecuma grupās vai vispārējā drošuma profilā tika ziņots par aizkaitināmību (ļoti bieži, 11,7 %) un koordinācijas traucējumi (bieži, 3,3 %).

Dubultmaskētā, placebo kontrolētā, drošuma pētījumā, kurš veidots, lai novērtētu salīdzināmo preparātu ne-pārākumu bērniem tika novērtēta levetiracetāma kognitīvā un neiropsiholoģiskā ietekme 4–16 gadus veciem bērniem ar parciāliem krampjiem. Tika secināts, ka Keppra nebija atšķirīgs (bija ne sliktāks) no placebo attiecībā uz izmaiņām Leiter-R Uzmanības un Atmiņas, Atmiņas struktūras un procesu rādītājos, salīdzinot ar sākotnējiem rādītājiem, vizītes pētījumā iekļauto pacientu populācijā. Rezultāti, kas saistīti ar uzvedības un emocionālo darbību, norādīja pasliktināšanos attiecībā uz agresīvu uzvedību ar levetiracetāmu ārstētiem pacientiem, novērtējot to standartizēti un sistēmiski, izmantojot apstiprinātas veidlapas (CBCL – Achenbach Child Behavior Checklist – Achenbacha bērnu uzvedības pārbaudes veidlapa). Tomēr personām, kas lietoja levetiracetāmu ilgtermiņa atklātā pētījumā, nekonstatēja pasliktināšanos kopumā attiecībā uz pacientu uzvedības un emocionālo darbību; pie tam agresīvas uzvedības mērījumi nebija sliktāki kā sākotnējā vizītē.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Simptomi

Keppra pārdozēšanas gadījumā novērota miegainība, uzbudinājums, agresivitāte, apziņas traucējumi, elpošanas nomākums un koma.

Pārdozēšanas ārstēšana

Pēc akūtas pārdozēšanas kuņģi var iztukšot, veicot kuņģa skalošanu vai ierosinot vemšanu. Levetiracetāmam nav specifiska antidota. Pārdozēšanas ārstēšana ir simptomātiska, var veikt hemodialīzi. Dialīzes ekstrakcijas efektivitāte levetiracetāmam ir 60 % un primārajam metabolītam – 74 %.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretepilepsijas līdzekļi, citi pretepilepsijas līdzekļi, ATĶ kods: N03AX14.

Aktīvā viela – levetiracetāms – ir pirolidona atvasinājums (α -etil-2-okso-1-pirolidīna acetamīda S-enantiomērs), kas ķīmiski nav radniecīgs pašlaik izmantojamām aktīvām vielām ar pretepilepsijas darbību.

Darbības mehānisms

Levetiracetāma darbības mehānisms vēl nav pilnīgi skaidrs. *In vitro* un *in vivo* eksperimenti liecina, ka levetiracetāms neietekmē šūnas pamata raksturlielumus un normālo neurotransmisiju.

In vitro pētījumi liecina, ka levetiracetāms ietekmē Ca^{2+} intraneironālo līmeni, daļēji inhibējot N-tipa Ca^{2+} kanālus un mazinot Ca^{2+} izdalīšanos no intraneironālajiem krājumiem. Turklāt tas daļēji aptur cinka un b-karbolīnu izraisīto plūsmas samazināšanos GABA un glicīna kanālos. Bez tam *in vitro* pētījumos ir pierādīts, ka levetiracetāmam ir specifiska piesaistes vieta grauzēju smadzenēs. Šī piesaistes vieta ir sinaptiskais vezikulu proteīns 2A, kas, kā tiek uzskatīts, ir iesaistīts vezikulu saplūšanas un neiomediatoru eksocitozes procesos. Levetiracetāmam un tā analogiem ir raksturīga rindas kārtība piesaistē sinaptiskajam vezikulu proteīnam 2A, kas korelē ar to pretkrampju aizsardzības spēju peļu audiogēniskajā epilepsijas modelī. Šī atrade liecina, ka levetiracetāma un sinaptiskā vezikulu proteīna 2A mijiedarbība, šķiet, varētu veicināt medikamenta antiepileptiskās darbības mehānismu.

Farmakodinamiskā iedarbība

Levetiracetāms rada aizsardzību pret parciāliem un primāri ģeneralizētiem krampjiem dažādos dzīvnieku modeļos bez krampjus izraisīta efekta. Primārais metabolīts ir neaktīvs.

Cilvēkam efektivitāte gan parciālu, gan ģeneralizētu epileptisku stāvokļu gadījumā (epileptiforms stāvoklis/fotoparoksismāla atbildreakcija) apstiprinājusi plašo konstatēto levetiracetāma farmakoloģisko īpašību spektru.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Papildterapijai parciālu krampju ar vai bez sekundāras ģeneralizācijas ārstēšanai pieaugušajiem, pusaudžiem, bērniem un zīdaiņiem no 1 mēneša vecuma ar epilepsiju.

Pieaugušajiem levetiracetāma efektivitāte pierādīta 3 dubultaklos, placebo kontrolētos pētījumos ar 1000 mg, 2000 mg vai 3000 mg/dienā, sadalot 2 devās, ar ārstēšanās ilgumu līdz 18 nedēļām. Apkopotā analīze liecina, ka, lietojot stabilu devu (12/14 nedēļas), 27,7 %, 31,6 % un 41,3 % pacientu, kas saņēma attiecīgi 1000, 2000 vai 3000 mg levetiracetāma un 12,6 % pacientu, kas lietoja placebo, sasniedza parciāla sākuma krampju biežuma samazināšanos nedēļā par 50 % vai vairāk, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli.

Pediatriskā populācija

Bērniem (no 4 – 16 gadiem) levetiracetāma efektivitāte tika pierādīta dubultmaskētā, placebo kontrolētā pētījumā, kurā bija iesaistīti 198 pacienti, un terapijas ilgums bija 14 nedēļas. Šajā pētījumā pacienti saņēma levetiracetāmu fiksētā devā 60mg/kg/dienā (sadalot 2 devās). 44,6 % ar levetiracetāmu ārstētiem pacientiem un 19,6 % pacientiem ar placebo bija 50 % vai lielāka parciālo krampju biežuma samazināšanās nedēļā, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli Turpinot ilgstošu ārstēšanu, 11,4 % pacientu nebija krampju vismaz 6 mēnešus un 7,2 % nebija krampju vismaz 1 gadu.

Bērniem (no 1 mēneša līdz jaunākiem par 4 g.v.) levetiracetāma efektivitāte tika noteikta dubultaklā, placebo kontrolētā pētījumā, iesaistot 116 pacientus un ar ārstēšanas ilgumu 5 dienas. Šajā pētījumā pacientiem tika noteikta šķīduma iekšķīgai lietošana dienas deva 20 mg/kg, 25 mg/kg, 40 mg/kg vai

50 mg/kg, pamatojoties uz vecuma titrēšanas grafiku. Šajā pētījumā nepieciešamā devas titrēšana zīdaiņiem no viena mēneša līdz jaunākiem par 6 mēnešiem ir no 20 mg/kg/dienā līdz 40 mg/kg/dienā un zīdaiņiem un bērniem no 6 mēnešiem līdz jaunākiem par 4 gadiem no 25 mg/kg/dienā līdz 50 mg/kg/dienā. Kopējā dienas deva uzņemta divas reizes dienā. Primārais efektivitātes rādītājs bija respondentu līmenis (pacientu procents, kam dienas vidējais parciālas auras lēkmju uzņākšanas biežums salīdzinot ar izejas datiem samazinājās par 50 %) novērtēts ar centrālo lasītāju izmantojot 48 stundu EEG. Efektivitātes analīzi veidoja 109 pacienti, kam bija vismaz 24 stundu video EEG abos – sākotnējās un vērtēšanas periodos. Par respondentiem tika uzskatīti 43,6 % ar levetiracetāmu ārstēti pacienti un 19,6 % pacienti ar placebo. Atbilstoši rezultāti ir visās vecuma grupās. Turpinot ilgstošu ārstēšanu, 8,6 % pacientu nebija krampju vismaz 6 mēnešus un 7,8 % nebija krampju vismaz 1 gadu. 35 zīdaiņi, jaunāki par 1 gada vecumu ar parciāliem krampjiem, no kuriem 13 bija jaunāki par 6 mēnešiem, tika iekļauti placebo kontrolētos klīniskajos pētījumos.

Monoterapijai parciālu krampju ar vai bez sekundāras ģeneralizācijas ārstēšanai pacientiem no 16 gadu vecuma ar primāri diagnosticētu epilepsiju.

Levetiracetāma monoterapijas efektivitāte 576 pacientiem (16 gadus veciem vai vecākiem) ar pirmreizēji vai nesen diagnosticētu epilepsiju tika pierādīta dubultmaskētā paralēlu grupu ne sliktākas efektivitātes salīdzinājumā ar karbamazepīna ilgstošas darbības zāļu formu (CR).

Pacientiem bija jābūt neprovocētiem krampjiem vai tikai ģeneralizētiem toniski-kloniskiem krampjiem. Pacienti pēc nejaušības principa saņēma karbamazepīnu CR 400 – 1200 mg dienā vai levetiracetāmu 1000 – 3000 mg dienā, ārstēšanas ilgums bija līdz 121 nedēļai atkarībā no atbildes reakcijas.

6 mēnešu periodu bez krampjiem sasniedza 73,0 % levetiracetāma pacientu un 72,8 % pacientu, kas ārstēti ar karbamazepīnu CR; pieļaujamā starpība starp ārstēšanas veidiem bija 0,2 % (95 % CI: -7.8 8.2). Vairāk kā pusei pacientu nebija krampju 12 mēnešus (56,6 % un 58,5 % attiecīgi ar levetiracetāmu un karbamazepīnu CR ārstētiem pacientiem).

Pētījumā, kas atspoguļoja klīnisko praksi, uzturošie pretepilepsijas medikamenti varēja tikt atcelti ierobežotam pacientu skaitam, kas atbildēja uz levetiracetāma papildterapiju (36 pieaugušajiem pacientiem no 69).

Papildterapija mioklonisko krampju ārstēšanā pieaugušajiem un pusaudžiem no 12 gadu vecuma ar Juvenilo Mioklonisko Epilepsiju.

Levetiracetāma klīniskā efektivitāte tika noteikta 16 nedēļu ilgā dubultklā, placebo kontrolētā pētījumā, ar 12 gadus veciem un vecākiem pacientiem, kuri slimo ar mioklonisku juvenilu epilepsiju ar dažādiem mioklonisko krampju sindromiem.

Šajā pētījumā levetiracetāms tika dots 3000 mg/dienā, sadalot 2 devās. 58,3 % ar levetiracetāmu un 23,3 % ar placebo ārstētiem pacientiem bija mioklonisko krampju dienu samazināšanās par vismaz 50 % nedēļā. Turpinot ārstēšanu ilgstoši, 28,6 % pacientu neradās miokloniski krampji vismaz 6 mēnešus un 21,0 % neradās miokloniski krampji vismaz 1 gadu.

Papildterapija primāri ģeneralizētu toniski klonisku krampju ārstēšanā pieaugušajiem un pusaudžiem no 12 gadu vecuma ar idiopātisku ģeneralizētu epilepsiju.

Levetiracetāma efektivitāte dažādu sindromu gadījumā (juvenila miokloniska epilepsija, juvenila absansu epilepsija, bērnu absansu epilepsija vai epilepsija ar *Grand Mal* krampjiem pamostoties) tika pierādīta 24 nedēļu dubultmaskētā, placebo kontrolētā pētījumā, kurā bija iesaistīti pieaugušie, pusaudži un neliels skaits bērnu, kuri slimo ar idiopātisku ģeneralizētu epilepsiju ar primāri ģeneralizētiem toniski kloniskiem (PĢTK) krampjiem.

Šajā pētījumā levetiracetāma deva bija 3000 mg/dienā pieaugušajiem un pusaudžiem vai 60 mg/kg/dienā bērniem, sadalot 2 devās.

72,2 % no pacientiem, ārstētiem ar levetiracetāmu un 45,2 % ar placebo ārstētiem pacientiem bija 50 % uzlabošanās PĢTK krampju lēkmēm nedēļā. Turpinot ārstēšanu ilgstoši, 47,4 % pacientu

neradās toniski kloniski krampji vismaz 6 mēnešus un 31,5 % toniski kloniski krampji neradās vismaz 1 gadu.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Levetiracetāms ir ļoti labi šķīstošs savienojums ar labu izplatīšanās spēju. Farmakokinētiskais raksturojums ir lineārs ar nelielām atšķirībām gan starp subjektiem, gan katra subjekta organismā. Pēc atkārtotas lietošanas klīrenss nemainās. Nav nekādu atšķirīgu pazīmju, ko noteiktu dzimums, rase vai diennakts cikls. Farmakokinētiskās īpašības veseliem brīvprātīgajiem un epilepsijas pacientiem ir vienādas.

Pilnīgās un lineārās uzsūkšanās dēļ līmenis plazmā nosakāms pēc perorāli lietotās levetiracetāma devas, kas izteikta mg/kg ķermeņa masas. Tāpēc levetiracetāma līmenis plazmā nav jākontrolē.

Pieaugušiem un bērniem ir pierādīta nozīmīga korelācija starp koncentrāciju siekalās un plazmā (siekalu/plazmas koncentrācijas koeficients bija 1–1,7, ja tika lietotas tabletes, un 4 stundas pēc devas lietošanas, ja tika iedzerts šķīdums iekšķīgai lietošanai).

Pieaugušiem un pusaudžiem

Uzsūkšanās

Pēc iekšķīgas lietošanas levetiracetāms ātri uzsūcas. Perorālā absolūtā bioloģiskā pieejamība ir gandrīz 100 %.

Maksimālā koncentrācija plazmā (C_{max}) tiek sasniegta 1,3 stundas pēc devas lietošanas. Līdzsvara koncentrācija tiek sasniegta pēc divu dienu lietošanas divas reizes dienā.

Maksimālā koncentrācija (C_{max}) pēc attiecīgi vienas 1000 mg devas un vairākām 1000 mg devām divas reizes dienā parasti ir attiecīgi 31 un 43 µg/ml.

Uzsūkšanās apjoms nav atkarīgs no devas un to neietekmē uzturs.

Izkliede

Nav pieejamas ziņas par izkriedi cilvēka audos.

Ne levetiracetāms, ne tā primārais metabolīts nozīmīgā daudzumā nesaistās ar plazmas olbaltumiem (< 10 %).

Levetiracetāma izkriedes tilpums ir aptuveni 0,5 – 0,7 l/kg, kas ir tuvu kopējam organisma ūdens tilpumam.

Biotransformācija

Levetiracetāms cilvēka organismā ekstensīvi nemetabolizējas. Svarīgākais metabolisma ceļš (24 % devas) ir acetamīda grupas enzimatiska hidrolīze. Primārā metabolīta ucb L057 veidošanos nenodrošina citohroma P₄₅₀ izoformas. Acetamīda grupas hidrolīze nosakāma daudzos audos, tostarp asins šūnās. Metabolīts ucb L057 ir farmakoloģiski neaktīvs.

Atklāti arī divi nenožīmīgāki metabolīti. Viens tika iegūts pirolidona gredzena hidroksilēšanā (1,6 % devas), bet otrs pirolidona gredzenu atverot (0,9 % devas).

Citi neidentificēti savienojumi ir tikai 0,6 % devas.

In vivo ne levetiracetāmam, ne tā primārajam metabolītam nav konstatēta enantiomēriskā interkonversija.

In vitro levetiracetāmam un tā primārajam metabolītam nav atklāta spēja inhibēt svarīgāko cilvēka aknu citohroma P₄₅₀ izoformas (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 un 1A2), glikuroniltransferāzes (UGT1A1 un UGT1A6) un epoksīda hidroksilāzes aktivitāti. Turklāt levetiracetāms neietekmē valproiskābes *in vitro* glikuronizāciju.

Cilvēka hepatocītu kultūrā levetiracetāms neietekmēja vai tam bija neliela ietekme uz CYP1A2, SULT1E1 vai UGT1A1. Levetiracetāms izraisīja mērenu CYP2B6 un CYP3A4 indukciju. *In vitro* un *in vivo* savstarpējās mijiedarbības dati par orālajiem kontraceptīvajiem līdzekļiem, digoksīnu un varfarīnu norāda, ka *in vivo* nav paredzama nozīmīga enzīmu indukcija. Tāpēc Keppra un citu vielu mijiedarbība nevarētu rasties.

Eliminācija

Plazmas pusperiods pieaugušajiem ir 7 ± 1 stunda, kas nemainās ne atkarībā no devas, ne ievadīšanas veida, ne arī atkārtotas lietošanas gadījumā. Vidējais kopējais organisma klīrenss ir 0,96 ml/min/kg.

Svarīgākais izvadīšanas ceļš ir ar urīnu, kas vidēji ir 95 % devas (aptuveni 93 % devas tiek izvadīti 48 stundās). Izvadīšana ar izkārnījumiem ir tikai 0,3 % devas.

Kumulatīvā levetiracetāma un tā primārā metabolīta ekskrecija urīnā pirmās 48 stundās ir attiecīgi 66 % and 24 % devas.

Levetiracetāma un ucb L057 nieru klīrenss ir attiecīgi 0,6 un 4,2 ml/min/kg, kas liecina, ka levetiracetāms tiek izvadīts glomerulārās filtrācijas ceļā ar sekojošu reabsorbciju kanāliņos. Primārais metabolīts papildus filtrācijai kamoliņos tiek izvadīts arī aktīvas kanāliņu sekrēcijas ceļā.

Levetiracetāma eliminācija korelē ar kreatinīna klīrensu.

Gados vecākiem pacientiem

Gados vecākiem pacientiem pusperiods palielinās par aptuveni 40 % (10 – 11 stundām). Tas saistīts ar nieru darbības pavājināšanos šai pacientu grupā (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Gan levetiracetāma, gan tā primārā metabolīta šķietamais organisma klīrenss korelē ar kreatinīna klīrensu. Tāpēc pacientiem ar vidēji smagiem un smagiem nieru darbības traucējumiem Keppra dienas balstdevu ieteicams pielāgot kreatinīna klīrensam (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Anūriskiem pieaugušiem pacientiem ar terminālu nieru slimību laikā starp dialīzes seansi un dialīzes seansa laikā pusperiods bija attiecīgi 25 un 3,1 stunda.

Parasta 4 stundu dialīzes seansa laikā levetiracetāma frakcionētā izvadīšana bija 51 %.

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem un vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem nav novērotas nozīmīgas levetiracetāma klīrensa pārmaiņas. Vairumam pacientu ar smagiem aknu darbības traucējumiem vienlaicīgu nieru darbības traucējumu dēļ levetiracetāma klīrenss samazinājās par vairāk nekā 50 % (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Bērniem (4 – 12 g.v.)

Pēc vienas devas (20 mg/kg) perorālas ievadīšanas ar epilepsiju slimiem bērniem (6–12 g.v.) levetiracetāma pusperiods bija 6,0 stundas. Šķietamais organisma klīrenss ir par aptuveni 30 % lielāks nekā pieaugušiem epilepsijas pacientiem.

Pēc atkārtotas iekšķīgas lietošanas (20–60 mg/kg/dienā) ar epilepsiju slimiem bērniem (4–12 g.v.) levetiracetāms tika ātri absorbēts. Maksimālā koncentrācija plazmā tika novērota 0,5–1 stundu pēc devas lietošanas. Tika novērots, ka maksimālā koncentrācija plazmā un laukums zem līknes palielinājās lineāri un proporcionāli devai. Eliminācijas pusperiods bija apmēram 5 stundas. Šķietamais organisma klīrenss bija 1,1 ml/min/kg.

Zīdaiņiem un bērniem (1 mēn. – 4 g.v.)

Pēc 100 mg/ml šķīduma iekšķīgai lietošanai vienreizējas devas (20 mg/kg) lietošanas ar epilepsiju slimiem bērniem (1 mēn. – 4 g.v.) levetiracetāms tika ātri absorbēts, un maksimālā koncentrācija plazmā tika novērota apmēram 1 stundu pēc devas lietošanas. Farmakokinētikas pētījumu rezultāti liecināja, ka pusperiods bija īsāks (5,3 h) nekā pieaugušiem (7,2 h), un šķietamais klīrenss bija ātrāks (1,5 ml/min/kg) nekā pieaugušiem (0,96 ml/min/kg).

Farmakokinētiskā analīze populācijā veikta pacieniem vecumā no 1 mēneša līdz 16 gadiem; ķermeņa masa nozīmīgi korelēja ar šķietamo klīrensu (paaugstinoties ķermeņa masai paaugstinās klīrenss) un šķietamo izkļiedes tilpumu. Abus parametrus iespaido arī vecums. Šis efekts ir izteiktāks jaunākiem zīdaiņiem un samazinājās vecumam pieaugot, kļūstot nenoīmīgs ap 4 gadu vecumu.

Farmakokinētiskās analīzes abās populācijās uzrādīja ap 20 % levetiracetāma šķietamā klīrensa pieaugumu, kad tas tika nozīmēts kopā ar fermentus inducējošiem pretepilepsijas līdzekļiem.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti, iespējamu kancerogenitāti un toksisku ietekmi uz reproduktivitāti un attīstību neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Klīniskos pētījumos nav novērotas blakusparādības, bet konstatētās žurkām un mazākā mērā pelēm, lietojot attiecīgi cilvēkam līdzīgu devu, ar varbūtēju nozīmi klīniskā praksē, ir pārmaiņas aknās, kas liecina par adaptīvu atbildreakciju, piemēram, ķermeņa masas palielināšanās un centrilobulāra hipertrofija, taukainā infiltrācija un paaugstināts aknu enzīmu līmenis plazmā.

Netika novērotas nevēlamas blakusparādības uz tēviņu vai mātīšu fertilitāti vai vairošanos žurkām, lietojot devas līdz 1800 mg/kg/dienā (x 6 maksimālā rekomendētā dienas deva atbilstoši mg/m²) vecākiem un F1 pēcnācējiem.

Divi embrija augļa attīstības pētījumi (EAA) tika veikti uz žurkām pie 400, 1200 un 3600 mg/kg/d devas. Tikai vienā no diviem EAA pētījumiem pie 3600 mg/kg/d novērota viegla augļa masas pazemināšanās, kas ir saistīta ar minimālu pieaugumu skeleta pārmaiņās/nelielām anomālijām. Nebija novērota ietekme uz embriju mirstību un paaugstināta malformāciju incidence. NOAEL (no observed adverse effect level (augstākā noteiktā deva/koncentrācija pie kuras nav novērojami negatīvi efekti)) bija 3600 mg/kg/d grūsnām žurku mātītēm (x 12 maksimālā rekomendētā dienas deva atbilstoši mg/m²) un 1200 mg/kg/d augļiem.

Četri embrija augļa attīstības pētījumi tika veikti ar trušiem pie 200, 600, 800, 1200 un 1800 mg/kg/dn devas. 1800 mg/kg/dn deva izraisīja ievērojamu toksicitāti mātei un augļa masas pazemināšanos saistībā ar kardiovaskulāru/ skeleta anomāliju pieaugumu auglim. NOAEL bija <200 mg/kg/d mātēm un 200 mg/kg/d auglim (atbilstoši maksimālāi rekomendētai dienas devai uz mg/m²).

Peri- un post-natālās attīstības pētījumi tika veikti ar žurkām ar levetiracetāma devām 70, 350 un 1800 mg/kg/d. NOAEL bija ≥ 1800 mg/kg/d F0 mātītēm un F1 pēcnācējiem, kas atšķirti no zīdītājas, bija izdzīvojuši, auga un attīstījās (x 6 maksimālā rekomendētā dienas deva atbilstoši mg/m²).

Pētījumi ar jaundzimušām un nepieaugušām žurkām un suņiem pierādīja, ka blakusparādības netika konstatētas nevienā no standarta attīstības vai nobriešanas galapunktiem, lietojot devas līdz 1800 mg/kg/dienā (x 6 – 17 maksimālā rekomendētā dienas deva atbilstoši mg/m²).

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Nātrija citrāts
Citronskābes monohidrāts
Metilparahidroksibenzoāts (E218)
Propilparahidroksibenzoāts (E216)
Amonija glicirizāts
Glicerīns (E422)
Maltīta šķidrums (E965)
Acesulfāma kālija sāls (E950)
Vīnogu aromātviela
Attīrīts ūdens

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.
Pēc pirmās atvēršanas: 7 mēneši.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt oriģinālā pudelē. Sargāt no gaismas.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

300 ml dzintara krāsas stikla pudele (III klase) ar baltu (polipropilēna) bērniem neatveramu vāciņu.
Pudele ievietota kartona kārbīnā, kurā ir arī graduēta 10 ml (polipropilēna, polietilēna) šļirce šķīduma perorālai lietošanai un adapters šļircei (polietilēna).

150 ml dzintara krāsas stikla pudele (III klase) ar baltu (polipropilēna) bērniem neatveramu vāciņu.
Pudele ievietota kartona kārbīnā, kurā ir arī graduēta 5 ml (polipropilēna, polietilēna) šļirce šķīduma perorālai lietošanai un adapters šļircei (polietilēna).

150 ml dzintara krāsas stikla pudele (III klase) ar baltu (polipropilēna) bērniem neatveramu vāciņu.
Pudele ievietota kartona kārbīnā, kurā ir arī graduēta 1 ml (polipropilēna, polietilēna) šļirce šķīduma perorālai lietošanai un adapters šļircei (polietilēna).

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/00/146/027

EU/1/00/146/031

EU/1/00/146/032

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2000.gada 29. septembris

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2015. gada 20. augusts

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

<https://www.ema.europa.eu>.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Keppra 100 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs ml satur 100 mg levetiracetāma (levetiracetam).

Katrs 5 ml flakons satur 500 mg levetiracetāma.

Palīgvielas ar zināmu iedarbību:

Katrs flakons satur 19 mg nātrija.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai (sterils koncentrāts).

Dzidrs, bezkrāsains, šķīdums.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Keppra indicēts monoterapijā parciālu krampju ar sekundāru ģeneralizāciju vai bez tās ārstēšanai pieaugušajiem un pusaudžiem no 16 gadu vecuma ar pirmreizēji diagnosticētu epilepsiju.

Keppra indicēts papildterapijai šādos gadījumos:

- parciālu krampju ar sekundāru ģeneralizāciju vai bez tās ārstēšanai ar epilepsiju slimiem pieaugušajiem, pusaudžiem un bērniem pēc 4 gadu vecuma,
- mioklonisku krampju ārstēšanai pieaugušajiem un pusaudžiem no 12 gadu vecuma ar juvenīlo mioklonisko epilepsiju.
- primāru ģeneralizētu toniski klonisku krampju ārstēšanā pieaugušajiem un idiopātiskas ģeneralizētas epilepsijas ārstēšanai pusaudžiem no 12 gadu vecuma.

Keppra koncentrāts ir alternatīva gadījumos, kad īslaicīgi nav iespējama iekšķīga lietošana.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Ārstēšanu ar Keppra var uzsākt gan intravenozi, gan, lietojot iekšķīgi.

Pāreja, uz vai no iekšķīgas uz intravenozu lietošanu, var notikt tieši, bez titrēšanas. Kopējā dienas deva un lietošanas biežums ir jāsaglabā.

Parciālie krampji

Ieteicamā deva monoterapijai (no 16 gadu vecuma) un papildterapijai ir tāda pati; kā aprakstīts turpmāk.

Visas indikācijas

Pieaugušie (≥ 18 g.v.) un pusaudži (12-17 g.v.), kuru ķermeņa masa ir 50 kg vai vairāk

Terapeitiskā sākuma deva ir 500 mg divas reizes dienā. Šo devu var sākt lietot pirmajā ārstēšanas dienā. Tomēr, pamatojoties uz ārsta novērtējumu par lēkmju samazināšanos salīdzinājumā ar iespējamām blakusparādībām, var dot mazāku sākuma devu 250 mg divas reizes dienā. Pēc divām nedēļām to var palielināt līdz 500 mg divas reizes dienā.

Atkarībā no klīniskās atbildreakcijas un panesamības dienas devu var palielināt līdz 1500 mg divas reizes dienā. Devu drīkst palielināt vai samazināt par 250 mg vai 500 mg divas reizes dienā ik pēc 2 – 4 nedēļām.

Pusaudži (12-17 g.v.), kuru ķermeņa masa ir mazāka par 50 kg, un bērni no 4 gadu vecuma

Ārstam ir jānozīmē vispiemērotākā zāļu forma, iepakojums un stiprums atbilstoši pacienta ķermeņa masai, vecumam, un nepieciešamajai devai. Devas pielāgošanu, pamatojoties uz ķermeņa masu, skatīt sadaļā *Pediatriskā populācija*.

Ārstēšanas ilgums

Nav datu par levetiracetāma intravenozu lietošanu ilgāk nekā 4 dienas.

Pārtraukšana

Ja levetiracetāma lietošana jāpārtrauc, tad ieteicams to darīt pakāpeniski (piemēram, pieaugušiem un pusaudžiem, kuru ķermeņa masa ir lielāka par 50 kg: devu samazināt pa 500 mg divas reizes dienā ik pēc divām līdz četrām nedēļām; bērniem un pusaudžiem, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 50 kg: devu samazināt par ne vairāk kā 10 mg/kg divas reizes dienā ik pēc divām nedēļām.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecākiem pacientiem (pēc 65 g.v.)

Devu ieteicams pielāgot gados vecākiem pacientiem ar nieru darbības traucējumiem (skatīt “Nieru darbības traucējumi” turpmāk).

Nieru darbības traucējumi

Dienas deva jāizvēlas individuāli atkarībā no nieru darbības.

Pieaugušajiem pacientiem skatīt tabulu turpmāk un pielāgojiet devu kā norādīts. Lai izmantotu šo dozēšanas tabulu, jānosaka pacienta kreatinīna klīrenss (KL_{kr}) ml/min. KL_{kr} ml/min. var noteikt pēc seruma kreatinīna (mg/dl) raksturlieluma, pieaugušajiem un pusaudžiem, kuru ķermeņa masa ir 50 kg vai vairāk, ar šādu formulu:

$$KL_{kr} \text{ (ml/min)} = \frac{[140\text{-vecums (gadi)}] \times \text{masa (kg)}}{72 \times \text{seruma kreatinīns (mg/dl)}} \quad (\times 0,85 \text{ sievietēm})$$

Tad KL_{kr} tiek pielāgots ķermeņa izmēriem (KI) sekojoši:

$$KL_{kr} \text{ (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = \frac{KL_{kr} \text{ (ml/min)}}{\text{Personas KI (m}^2\text{)}} \times 1,73$$

Devas korekcijas pieaugušiem un pusaudžu vecuma pacientiem, kuru ķermeņa masa ir lielāka par 50 kg, ar nieru darbības traucējumiem:

Grupa	Kreatinīna klīrenss (ml/min/1,73 m ²)	Devas un lietošanas biežums
Normāli	≥ 80	500 – 1500 mg divas reizes dienā
Viegli	50–79	500 – 1000 mg divas reizes dienā
Vidēji smagi	30–49	250 – 750 mg divas reizes dienā
Smagi	< 30	250 – 500 mg divas reizes dienā
Pacienti ar terminālu nieru slimību, kam tiek veikta dialīze ⁽¹⁾	-	500 – 1000 mg vienu reizi dienā ⁽²⁾

⁽¹⁾ Pirmā ārstēšanas dienā ar levetiracetāmu ieteicama 750 mg piesātinošā deva.

⁽²⁾ Pēc dialīzes seansa ieteicama 250 – 500 mg papilddeva.

Bērniem, kam ir nieru darbības traucējumi, levetiracetāma deva jāpielāgo atbilstoši nieru funkcijām, jo levetiracetāma klīrenss ir saistīts ar nieru darbību. Šo ieteikumu pamato pētījums, kurā tika iesaistīti pieauguši pacienti ar nieru darbības traucējumiem.

KLkr ml/min/1,73 m² var noteikt pēc seruma kreatinīna (mg/dl) raksturlieluma, pusaudžiem un bērniem, lietojot šādu formulu (Schwartz formula):

$$\text{KLkr (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = \frac{\text{Augums (cm)} \times \text{ks}}{\text{Seruma Kreatinīns (mg/dl)}}$$

ks=0,55 bērniem līdz 13 gadiem un pusaudžu meitenēm; ks=0,7 pusaudžu zēniem.

Devas korekcijas bērniem un pusaudžu vecuma pacientiem, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 50 kg, ar nieru darbības traucējumiem:

Grupa	Kreatinīna klīrenss (ml/min/1,73 m ²)	Devas un lietošanas biežums
		Bērni no 4 gadiem un pusaudži, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 50 kg
Normāli	≥ 80	10 – 30 mg/kg (0,10 – 0,30 ml/kg) divas reizes dienā
Viegli	50 – 79	10 – 20 mg/kg (0,10 – 0,20 ml/kg) divas reizes dienā
Vidēji smagi	30 – 49	5 – 15 mg/kg (0,05 – 0,15 ml/kg) divas reizes dienā
Smagi	< 30	5 – 10 mg/kg (0,05 – 0,10 ml/kg) divas reizes dienā
Pacienti ar terminālu nieru slimību, kam tiek veikta dialīze	-	10 – 20 mg/kg (0,10- 0,20 ml/kg) vieni reizi dienā ⁽¹⁾⁽²⁾

⁽¹⁾ Pirmā ārstēšanas dienā ar levetiracetāmu ieteicama 15 mg/kg (0,15 ml/kg) piesātinošā deva.

⁽²⁾ Pēc dialīzes seansa ieteicama 5 – 10 mg/kg (0,05 – 0,10 ml/kg) papilddeva.

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem deva nav jāmaina. Pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem kreatinīna klīrenss var nenorādīt nieru mazspējas pakāpi. Tāpēc, ja kreatinīna klīrenss ir < 60 ml/min/1,73 m², dienas balstdevu ieteicams samazināt par 50 %.

Pediātriskā populācija

Ārstam jāordinē pacienta vecumam, ķermeņa masai un devai visatbilstošākā zāļu forma, iepakojums un stiprums.

Monoterapija

Keppra drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem līdz 16 gadiem monoterapijā, līdz šim nav pierādīta.

Dati nav pieejami.

Pusaudžiem (16 un 17 gadus veciem) ar ķermeņa masu 50 kg vai lielāku, ar vai bez sekundārās ģeneralizācijas un nesen diagnosticētas epilepsijas gadījumā ar parciāliem krampjiem.

Lūdzu, skatīt iepriekš minēto sadaļu par pieaugušajiem (≥ 18 gadi) un pusaudžiem (12–17 gadi), kuru svars ir 50 kg vai vairāk.

Papildterapija bērniem (4–11 g.v.) un pusaudžiem (12–17 g.v.), kuru ķermeņa masa ir mazāka par 50 kg

Terapeitiskā sākuma deva ir 10 mg/kg divas reizes dienā.

Atkarībā no klīniskās atbildreakcijas un panesamības devu var palielināt līdz 30 mg/kg divas reizes dienā. Devu drīkst palielināt vai samazināt par ne vairāk kā 10 mg/kg divas reizes dienā ik pēc 2 nedēļām. Visām indikācijām jālieto mazākā efektīvā deva.

Visu indikāciju gadījumā deva bērniem ar ķermeņa masu 50 kg vai lielāku ir tāda pati kā pieaugušajiem.

Visām indikācijām, lūdzu, skatīt iepriekš minēto sadaļu par *pieaugušajiem (≥ 18 gadi) un pusaudžiem (12–17 gadi), kuru svars ir 50 kg vai vairāk.*

Ieteicamā deva bērniem un pusaudžiem:

Ķermeņa masa	Sākuma deva: 10 mg/kg divas reizes dienā	Maksimālā deva: 30 mg/kg divas reizes dienā
15 kg ⁽¹⁾	150 mg (1,5 ml) divas reizes dienā	450 mg (4,5 ml) divas reizes dienā
20 kg ⁽¹⁾	200 mg (2 ml) divas reizes dienā	600 mg (6 ml) divas reizes dienā
25 kg	250 mg divas reizes dienā	750 mg divas reizes dienā
Sākot no 50 kg ⁽²⁾	500 mg divas reizes dienā	1500 mg divas reizes dienā

⁽¹⁾ Lietojot bērniem, kuru ķermeņa masa ir 25 kg vai mazāk, ārstēšanas sākumā priekšroka jādod Keppra 100 mg/ml šķīdumam iekšķīgai lietošanai.

⁽²⁾ Bērniem un pusaudžiem, kuru ķermeņa masa ir 50 kg vai vairāk, deva ir tāda pati kā pieaugušiem.

Papildterapija zīdaiņiem un bērniem līdz 4 gadiem

Zīdaiņiem un bērniem līdz 4. gadu vecumam, Keppra koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai drošība un iedarbība nav novērtēta.

Patreiz pieejamie dati aprakstīti 4.8., 5.1. un 5.2. apakšpunktos, bet nav ieteikumu devas maiņai.

Lietošanas veids

Keppra koncentrāts ir paredzēts tikai intravenozai lietošanai, un ieteicamā deva jāatšķaida ar vismaz 100 ml atbilstoša šķīdinātāja un jāievada intravenozas infūzijas veidā 15 minūšu laikā (skatīt 6.6. apakšpunktā).

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai citiem pirolidona atvasinājumiem, vai jebkuru no

6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Nieru darbības traucējumi

Lietojot levetiracetāmu pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, var būt nepieciešama devas pielāgošana. Pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem pirms devas izvēles ieteicams novērtēt nieru darbību (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Akūts nieru bojājums

Levetiracetāma lietošana ļoti retos gadījumos ir saistīta ar akūtu nieru bojājumu, kas var rasties dažas dienas līdz vairākus mēnešus pēc zāļu lietošanas.

Asins šūnu skaits

Retos gadījumos saistībā ar levetiracetāma lietošanu, parasti ārstēšanas sākumā, aprakstīts samazināts asins šūnu skaits (neitropēnija, agranulocitoze, leikopēnija, trombocitopēnija un pancitopēnija). Ieteicams veikt pilnu asins ainu pacientiem ar izteiktu vājumu, drudzi, atkārtotām infekcijām vai koagulācijas traucējumiem (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pašnāvība

Ir ziņots par pašnāvības mēģinājumiem, pašnāvības domām un pašnāvniecisku uzvedību pacientiem, kuri ārstēti ar pretepilepsijas zālēm (ieskaitot levetiracetāmu). Randomizētu, placebo kontrolētu pētījumu ar pretepilepsijas zālēm metaanalīze uzrāda neredzami palielinātu pašnāvības domu un uzvedības risku. Šā riska mehānisms nav zināms.

Tādēļ jāuzrauga vai pacientiem nerodas depresija un/vai pašnāvības domas un darbības, un jāapsver atbilstoša ārstēšana. Pacientiem (un pacientu aprūpētājiem) jāiesaka, ka depresijas un/vai pašnāvības domu un darbību rašanās gadījumā jāmeklē medicīniskā palīdzība.

Neparasta un agresīva uzvedība

Levetiracetāms var izraisīt psihotiskus simptomus un uzvedības traucējumus, tai skaitā aizkaitināmību un agresivitāti. Pacientiem, kuri tiek ārstēti ar levetiracetāmu, jāuzrauga psihisko pazīmju rašanās, kas izpaužas kā ievērojamas garastāvokļa un/vai personības izmaiņas. Ja tiek pamanīta šāda uzvedība, jāapsver pielāgota ārstēšana vai pakāpeniska terapijas pārtraukšana. Ja tiek izlemts pārtraukt terapiju, lūdz, skatīt 4.2. apakšpunktu.

Krampju pasliktināšanās

Tāpat kā citu veidu pretepilepsijas līdzekļi, levetiracetāms var reti saasināt krampju biežumu vai smagumu. Par šo paradoksālo efektu lielākoties tika ziņots pirmajā mēnesī pēc levetiracetāma lietošanas uzsākšanas vai devas palielināšanas, un tas bija atgriezenisks, pārtraucot zāļu lietošanu vai samazinot devu. Pacientiem jāiesaka nekavējoties konsultēties ar ārstu epilepsijas saasināšanās gadījumā.

Ir ziņots, piemēram, par efektivitātes trūkumu vai krampju pasliktināšanos pacientiem ar epilepsiju, kas saistīta ar nātrija sprieguma kanāla alfa apakšvienības 8 (*sodium voltage-gated channel alpha, SCN8A*) mutācijām.

QT intervāla pagarināšanās elektrokardiogrammā

Pēcregistrācijas uzraudzības laikā novēroti reti EKG QT intervāla pagarināšanās gadījumi. Lietojot levetiracetāmu pacientiem ar QTc intervāla pagarināšanos, pacientiem, kas vienlaicīgi tiek ārstēti ar zālēm, kas ietekmē QTc intervālu, vai pacientiem ar attiecīgu, iepriekš esošu sirds slimību vai elektrolītu traucējumiem, jāievēro piesardzība.

Pediatriskā populācija

Pieejamie dati par lietošanu bērniem neliecina par ietekmi uz augšanu un pubertāti. Tomēr joprojām nav zināms, vai ir ilgstoša ietekme uz mācīšanos, garīgo attīstību, augšanu, endokrīnajām funkcijām, pubertāti un reproduktīvo potenciālu.

Palīgvielas

Šīs zāles satur 2,5 mmol (vai 57 mg) nātrija vienā maksimālajā devā (0,8 mmol (vai 19 mg) flakonā), kas ir līdzvērtīgi 2,85% no PVO ieteiktās maksimālās 2 g nātrija devas pieaugušajiem. Lietošana pēc pacienta ieskatiem, atkarībā no nātrija pieļaujamās dienas devas.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Pretepilepsijas līdzekļi

Klīnisko pētījumu, kuros tika iesaistīti pieaugušie, pirmsreģistrācijas dati liecina, ka levetiracetāms neietekmē pašreiz izmantojamo pretepilepsijas līdzekļu (fenitoīna, karbamazepīna, valproiskābes, fenobarbitāla, lamotrigīna, gabapentīna un primidona) koncentrāciju serumā un šie pretepilepsijas līdzekļi neietekmē levetiracetāma farmakokinētiku.

Tāpat kā pieaugušajiem, nav pierādījumu par klīniski nozīmīgu zāļu mijiedarbību bērniem, kas saņem levetiracetāmu līdz 60 mg/kg dienā.

Retrospektīvs farmakokinētiskās mijiedarbības novērtējums ar epilepsiju slimiem bērniem un pusaudžiem (4–17 g.v.) apstiprināja, ka levetiracetāma perorāla papildterapija neietekmē vienlaikus lietota karbamazepīna un valproāta koncentrāciju serumā līdzsvara stāvoklī. Tomēr dati liecina, ka bērniem, kas lieto enzīmus inducējošos pretepilepsijas līdzekļus, levetiracetāma klīrenss palielinās par 20 %. Devas pielāgošana nav nepieciešama.

Probenecīds

Konstatēts, ka probenecīds (500 mg četras reizes dienā) – nieru kanāliņu sekrēcijas blokators – kavē primārā metabolīta, bet ne levetiracetāma renālo klīrensu. Tomēr metabolīta koncentrācija saglabājas zema.

Metotreksāts

Ir ziņots, ka vienlaicīgi lietojot levetiracetāmu un metotreksātu, samazinās metotreksāta klīrenss, izraisot palielinātu/pagarinātu metotreksāta koncentrāciju asinīs, līdz pat potenciāli toksiskam līmenim. Metotreksāta un levetiracetāma līmenis rūpīgi jāvēro pacientiem, kuri vienlaikus ārstēti ar abām zālēm.

Perorālie preatapaugļošanās līdzekļi un cita farmakokinētiskā mijiedarbība

Levetiracetāms 1000 mg dienas devā neietekmē perorālo pretapaugļošanās līdzekļu (etinilestradiola un levonorgestrela) farmakokinētiku; nemainās arī endokrīnie raksturlielumi (luteinizējošais hormons un progesterons). Levetiracetāms 2000 mg dienas devā neietekmē digoksīna un varfarīna farmakokinētiku; protrombīna laiks nemainās. Lietošana vienlaikus ar digoksīnu, perorāliem pretapaugļošanās līdzekļiem un varfarīnu neietekmē levetiracetāma farmakokinētiku.

Alkohols

Nav datu par levetiracetāma mijiedarbību ar alkoholu.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā

Reproduktīvā vecuma sievietēm nepieciešama speciālista konsultācija. Ja sieviete plāno grūtniecību, jāpārskata ārstēšana ar levetiracetāmu. Tāpat kā visu citu pretepilepsijas zāļu gadījumā, arī levetiracetāma lietošanu nedrīkst pārtraukt pēkšņi, jo tas var izraisīt krampju lēkmju saasināšanos, kas var nopietni kaitēt sievietei un nedzimušajam bērnam. Vairāku pretepilepsijas līdzekļu lietošana var būt saistīta ar lielāku iedzimtu defektu risku nekā monoterapija (atkarībā no lietotā pretepilepsijas līdzekļa), tādēļ, kad vien iespējams, jāizmanto monoterapija.

Grūtniecība

Liels pēcreģistrācijas datu apjoms par sievietēm, kuras grūtniecības pirmajā trimestrī saņēma levetiracetāmu monoterapijā (vairāk nekā 1800, no kurām vairāk nekā 1500 zāles saņēma grūtniecības 1. trimestrī), neliecina par lielu iedzimtu defektu riska pieaugumu. Pieejami ierobežoti dati par levetiracetāma monoterapijas iedarbību *in utero* uz bērnu neiroloģisko attīstību.

diviem novērošanas, uz populāciju balstītiem reģistru pētījumiem, kas veikti galvenokārt vienā un tajā pašā datu kopā no Ziemeļvalstīm, un kuros iekļauti vairāk nekā 1000 bērnu, kuri dzimuši sievietēm ar epilepsiju, kuras pirms dzemdībām saņēma levetiracetāma monoterapiju, neliecina par paaugstinātu autiskā spektra vai intelektuālās attīstības traucējumu risku, salīdzinot ar bērniem, kuri dzimuši sievietēm ar epilepsiju, un kuri *in utero* netika pakļauti pretepilepsijas līdzekļu iedarbībai. Vidējais novērošanas laiks bērniem levetiracetāma grupā bija īsāks nekā bērnu grupai, kura netika pakļauta pretepilepsijas līdzekļu iedarbībai (piem., 4,4 gadi salīdzinājumā ar 6,8 gadiem vienā no pētījumiem). Levetiracetāmu drīkst lietot grūtniecības laikā, ja pēc rūpīgas izvērtēšanas tiek izlemts, ka tas ir klīniski nepieciešams. Šādā gadījumā ieteicama vismazākā efektīvā deva.

Fizioloģiskās izmaiņas grūtniecības laikā var samazināt levetiracetāma koncentrāciju. Grūtniecības laikā novērota levetiracetāma koncentrācijas plazmā samazināšanās. Šī samazināšanās spīgtāk izteikta trešā trimestra laikā (līdz 60 % no pamatkoncentrācijas pirms grūtniecības). Lietojot levetiracetāmu sievietēm grūtniecības laikā, jānodrošina atbilstoša klīniskā aprūpe.

Barošana ar krūti

Levetiracetāms izdalās cilvēka pienā, tāpēc barošana ar krūti nav ieteicama. Tomēr, ja ārstēšana ar levetiracetāmu ir nepieciešama barošanas ar krūti laikā, jāizsver ārstēšanas ieguvums/risks, ņemot vērā barošanas ar krūti nozīmīgumu.

Fertilitāte

Pētījumos ar dzīvniekiem nekonstatēja ietekmi uz fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Klīniskie dati nav pieejami, potenciālais risks cilvēkam nav zināms.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Levetiracetāms maz vai mēreni ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Iespējamās atšķirīgās individuālās jutības dēļ dažiem pacientiem, it īpaši ārstēšanas sākumā vai pēc devas palielināšanas, var būt miegainība vai citi ar centrālo nervu sistēmu saistīti simptomi. Tāpēc pacientiem, kas veic īpašas iemaņas prasošu darbu, piemēram, transportlīdzekļu vadīšanu vai mehānismu apkalpošanu, jāievēro piesardzība. Pacientiem nav ieteicams vadīt automašīnu vai apkalpot mehānismus, kamēr nav noteikts, ka viņu spējas to darīt nav pavājinātas.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Biežāk novērotās blakusparādības bija nazofaringīts, miegainība, galvassāpes, nogurums un reibonis. Zemāk uzskaitīto blakusparādību profils ir pamatots ar apkopoto placebo kontrolēto klīnisko pētījumu ar visām indikāciju norādēm analīzi, kur kopējais ar levetiracetāmu ārstēto pacientu skaits bija 3416 pacienti. Šie dati tiek papildināti ar levetiracetāma lietošanu attiecīgajos atklātajos pētījumu pagarinājumos, kā arī ar pēcreģistrācijas pieredzi. Levetiracetāma drošuma profils kopumā ir līdzīgs visās vecuma grupās (pieaugušajiem un pediatrijas pacientiem) un visām apstiprinātajām epilepsijas indikācijām. Tā kā Keppra intravenozas lietošanas pieredze ir ierobežota un perorālās un intravenozi ievadāmās zāļu formas ir bioekvivalentas, tad informācija par Keppra intravenozi ievadāmās zāļu formas drošību balstās uz Keppra iekšķīgu lietošanu.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Klīniskos pētījumos (pieaugušiem, pusaudžiem un bērniem) un lietošanas laikā pēc reģistrācijas novērotās blakusparādības sarindotas tabulā pa sistēmas orgānu grupām un biežuma. Nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā, un to novērotais biežums izteikts šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk: ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1000$) un ļoti reti ($< 1/10\,000$).

<u>MedDRA OSK</u>	<u>Biežuma kategorija</u>				
	<u>Loti bieži</u>	<u>Bieži</u>	<u>Retāk</u>	<u>Reti</u>	<u>Loti reti</u>
<u>Infekcijas un infestācijas</u>	Nazofaring īts			Infekcija	
<u>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi</u>			Trombocitopēnija, leikopēnija	Pancitopēnija, neitropēnija, agranulocitoze	
<u>Imūnās sistēmas traucējumi</u>				Zāļu izraisītas reakcijas ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (DRESS) ⁽¹⁾ , paaugstināta jutība (tai skaitā, angioedēma un anafilakse)	
<u>Vielmaiņas un uztures traucējumi</u>		Anoreksija	Ķermeņa masas samazināšanās, ķermeņa masas palielināšanās	Hiponatrēmija	
<u>Psihiskie traucējumi</u>		Depresija, naidīgums/ agresivitāte, trauksme, bezmiegs, nervozitāte/ aizkaitināmība	Pašnāvības mēģinājums, domas par pašnāvību, psihotiski traucējumi, neparasta uzvedība, halucinācijas, dusmas, apjukums, panikas lēkme, emocionāla labilitāte/ garastāvokļa svārstības, uzbudinājums	Pašnāvība, personības pārmaiņas, domāšanas traucējumi, delīrijs	Obsesīvi kompulsīvi traucējumi (²)
<u>Nervu sistēmas traucējumi</u>	Miegainība , galvassāpes	Krampji, līdzsvara traucējumi, reibonis, letarģija, trīce	Amnēzija, atmiņas pasliktināšanās, koordinācijas traucējumi/ataksija, parestēzijas, uzmanības traucējumi	Horeoatetoze, diskinēzija, hiperkinēze, gaitas traucējumi, encefalopātija, krampju saasināšanās, ļaundabīgais neiroleptiskais sindroms ⁽³⁾	
<u>Acu bojājumi</u>			Redzes dubultošanās, neskaidra redze		
<u>Ausu un labirinta bojājumi</u>		Reibonis			

<u>MedDRA OSK</u>	<u>Biežuma kategorija</u>				
	<u>Ļoti bieži</u>	<u>Bieži</u>	<u>Retāk</u>	<u>Reti</u>	<u>Ļoti reti</u>
<u>Sirds funkcijas traucējumi</u>				Elektrokardiogram mā pagarināts QT	
<u>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības</u>		Klepus			
<u>Kuņģa un zarnu trakta traucējumi</u>		Sāpes vēderā, caureja, dispepsija, vemšana, slikta dūša		Pankreatīts	
<u>Aknu un žults izvades sistēmas traucējumi</u>			Izmainītas aknu proves	Aknu mazspēja, hepatīts	
<u>Ādas un zemādas audu bojājumi</u>		Izsitumi	Alopēcija, ekzēma, nieze	Toksiska epidermas nekrolīze, Stīvensa– Džonsona sindroms, multiformā eritēma	
<u>Skeleta, muskulu un saistaudu sistēmas bojājumi</u>			Muskuļu vājums, mialģija	Rabdomiolīze un paaugstināts kreatīnfosfokināze s līmenis asinīs ⁽³⁾	
<u>Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi</u>				Akūts nieru bojājums	
<u>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</u>		Astēnija/noguru ms			
<u>Traumas, saindēšanās un ar manipulācij ām saistītas komplikācij as</u>			Traumas		

⁽¹⁾ Skatīt minēto blakusparādību aprakstu.

⁽²⁾ Pēcreģistrācijas uzraudzībā ir novēroti ļoti reti obsesīvi kompulsīvu traucējumu (OKT) attīstības gadījumi pacientiem, kuriem anamnēzē ir OKT vai psihiski traucējumi.

⁽³⁾ Izplatība ir ievērojami augstāka japāņu izcelsmes pacientiem, salīdzinot ar ne-japāņu izcelsmes pacientiem.

Minēto blakusparādību apraksts

Paaugstinātas jutības reakcijas ar vairāku orgānu iesaisti

Ar levetiracetāmu ārstētiem pacientiem reti ziņots par paaugstinātas jutības reakcijām ar vairāku orgānu iesaisti (pazīstamas arī kā zāļu izraisītas reakcijas ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*, DRESS). Klīniskās izpausmes var attīstīties 2 līdz 8 nedēļu laikā pēc ārstēšanas uzsākšanas. Šo reakciju izpausme ir dažāda, bet tās tipiski izpaužas kā drudzis, izsitumi, sejas tūska, limfadenopātijas, novirzes asins ainā, un var būt saistītas ar dažādu orgānu sistēmu, galvenokārt aknu, iesaisti. Ja ir aizdomas par paaugstinātas jutības reakcijām ar vairāku orgānu iesaisti, levetiracetāma lietošana ir jāpārtrauc.

Anoreksijas risks ir lielāks gadījumos, kad levetiracetāms tiek lietots vienlaicīgi ar topiramātu.

Pārtraucot Keppra lietošanu vairākos alopēcijas gadījumos tika novērota reģenerācija.

Dažos pancitopēnijas gadījumos tika noteikts kaulu smadzeņu nomākums.

Encefalopātijas gadījumus parasti novēroja ārstēšanas sākumā (dažas dienas līdz dažus mēnešus) un tie bija atgriezeniski pēc ārstēšanas pārtraukšanas.

Pediatriskā populācija

Kopā 190 pacienti, vecumā no 1 mēneša līdz jaunāki par 4 gadiem, tika ārstēti ar levetiracetāmu placebo-kontrolētos un atklātajos pētījumu pagarinājumos. Sešdesmit no šiem pacientiem tika ārstēti ar levetiracetāmu placebo kontrolētos pētījumos. 645 pacienti, vecumā no 4-16 gadiem, tika ārstēti ar levetiracetāmu placebo-kontrolētos un atklātajos pētījumu pagarinājumos. 233 no šiem pacientiem tika ārstēti ar levetiracetāmu placebo kontrolētos pētījumos. Abās šajās pediatrijas vecuma grupās dati ir papildināti ar pēcreģistrācijas pieredzi par levetiracetāma lietošanu.

Papildus, 101 zīdāinis, jaunāks par 12 mēnešiem, tika iekļauts kādā no pēcreģistrācijas drošuma pētījumiem. Netika atklātas jaunas bažas par levetiracetāma drošumu zīdaiņiem ar epilepsiju, jaunākiem par 12 mēnešiem.

Levetiracetāma blakusparādību profils parasti ir līdzīgs visās vecuma grupās un visām apstiprinātajām epilepsijas indikācijām. Drošuma rezultāti pediatrijas pacientiem placebo kontrolētos klīniskos pētījumos bija salīdzināmi ar levetiracetāma drošuma profilu pieaugušajiem, izņemot uzvedības un psihiskās blakusparādības, kas bērniem tika konstatētas biežāk nekā pieaugušiem. Bērniem un pusaudžiem vecumā no 4 līdz 16 gadiem, biežāk nekā citās vecuma grupās vai vispārējā drošuma profilā tika ziņots par vemšanu (ļoti bieži, 11,2 %), aģitāciju (bieži, 3,4 %), garastāvokļa maiņām (bieži, 2,1 %), emocionālu labilitāti (bieži, 1,7 %), agresiju (bieži, 8,2 %), neparastu uzvedību (bieži, 5,6 %) un letarģiju (bieži, 3,9 %). Zīdaiņiem un bērniem vecumā no 1 mēneša līdz jaunākiem par 4 gadiem, biežāk nekā citās vecuma grupās vai vispārējā drošuma profilā tika ziņots par aizkaitināmību (ļoti bieži, 11,7 %) un koordinācijas traucējumi (bieži, 3,3 %).

Dubultmaskētā, placebo kontrolētā, drošuma pētījumā, kurš veidots, lai novērtētu salīdzināmo preparātu ne-pārākumu bērniem tika novērtēta levetiracetāma kognitīvā un neiropsiholoģiskā ietekme 4–16 gadus veciem bērniem ar parciāliem krampjiem. Tika secināts, ka Keppra nebija atšķirīgs (bija ne sliktāks) no placebo attiecībā uz izmaiņām Leiter-R Uzmanības un Atmiņas, Atmiņas struktūras un procesu rādītājos, salīdzinot ar sākotnējiem rādītājiem, vizītes pētījumā iekļauto pacientu populācijā. Rezultāti, kas saistīti ar uzvedības un emocionālo darbību, norādīja pasliktināšanos attiecībā uz agresīvu uzvedību ar levetiracetāmu ārstētiem pacientiem, novērtējot to standartizēti un sistēmiski, izmantojot apstiprinātas veidlapas (CBCL – Achenbach Child Behavior Checklist – Achenbacha bērnu uzvedības pārbaudes veidlapa). Tomēr personām, kas lietoja levetiracetāmu ilgtermiņa atklātā pētījumā, nekonstatēja pasliktināšanos kopumā attiecībā uz pacientu uzvedības un emocionālo darbību; pie tam agresīvas uzvedības mērījumi nebija sliktāki kā sākotnējā vizītē.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par

jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Simptomi

Keppra pārdozēšanas gadījumā novērota miegainība, uzbudinājums, agresivitāte, apziņas traucējumi, elpošanas nomākums un koma.

Pārdozēšanas ārstēšana

Levetiracetāmam nav specifiska antidota. Pārdozēšanas ārstēšana ir simptomātiska, var veikt hemodialīzi. Dialīzes ekstrakcijas efektivitāte levetiracetāmam ir 60 % un primārajam metabolītam – 74 %.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretepilepsijas līdzekļi, citi pretepilepsijas līdzekļi, ATĶ kods: N03AX14.

Aktīvā viela – levetiracetāms – ir pirolidona atvasinājums (α -etil-2-okso-1-pirolidīna acetamīda S-enantiomērs), kas ķīmiski nav radniecīgs pašlaik izmantojamām aktīvām vielām ar pretepilepsijas darbību.

Darbības mehānisms

Levetiracetāma darbības mehānisms vēl nav pilnīgi skaidrs. *In vitro* un *in vivo* eksperimenti liecina, ka levetiracetāms neietekmē šūnas pamata raksturlielumus un normālo neurotransmisiju.

In vitro pētījumi liecina, ka levetiracetāms ietekmē Ca^{2+} intraneironālo līmeni, daļēji inhibējot N-tipa Ca^{2+} kanālus un mazinot Ca^{2+} izdalīšanos no intraneironālajiem krājumiem. Turklāt tas daļēji aptur cinka un β -karbolīnu izraisīto plūsmas samazināšanos GABA un glicīna kanālos. Bez tam *in vitro* pētījumos ir pierādīts, ka levetiracetāmam ir specifiska piesaistes vieta grauzēju smadzenēs. Šī piesaistes vieta ir sinaptiskais vezikulu proteīns 2A, kas, kā tiek uzskatīts, ir iesaistīts vezikulu saplūšanas un neiomediatoru eksocitozes procesos. Levetiracetāmam un tā analogiem ir raksturīga rindas kārtība piesaistē sinaptiskajam vezikulu proteīnam 2A, kas korelē ar to pretkrampju aizsardzības spēju peļu audiogēniskajā epilepsijas modelī. Šī atrade liecina, ka levetiracetāma un sinaptiskā vezikulu proteīna 2A mijiedarbība, šķiet, varētu veicināt medikamenta antiepileptiskās darbības mehānismu.

Farmakodinamiskā iedarbība

Levetiracetāms rada aizsardzību pret parciāliem un primāri ģeneralizētiem krampjiem dažādos dzīvnieku modeļos bez krampjus izraisoša efekta. Primārais metabolīts ir neaktīvs.

Cilvēkam efektivitāte gan parciālu, gan ģeneralizētu epileptisku stāvokļu gadījumā (epileptiforms stāvoklis/fotoparoksismāla atbildreakcija) apstiprinājusi plašo onstatēto levetiracetāma farmakoloģisko īpašību spektru.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Papildterapijai parciālu krampju ar vai bez sekundāras ģeneralizācijas ārstēšanai pieaugušajiem, pusaudžiem un bērniem no 4 gadu vecuma ar epilepsiju.

Pieaugušajiem levetiracetāma efektivitāte pierādīta 3 dubultaklos, placebo kontrolētos pētījumos ar 1000 mg, 2000 mg vai 3000 mg/dienā, sadalot 2 devās, ar ārstēšanās ilgumu līdz 18 nedēļām. Apkopotā analīze liecina, ka, lietojot stabilu devu (12/14 nedēļas), 27,7 %, 31,6 % un 41,3 % pacientu, kas saņēma attiecīgi 1000, 2000 vai 3000 mg levetiracetāma un 12,6 % pacientu, kas lietoja placebo, sasniedza daļēju sākotnējā krampju biežuma samazināšanos nedēļā par 50 % vai vairāk, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli.

Pediatriskā populācija

Bērniem (no 4 – 16 gadiem) levetiracetāma efektivitāte tika pierādīta dubultmaskētā, placebo kontrolētā pētījumā, kurā bija iesaistīti 198 pacienti, un terapijas ilgums bija 14 nedēļas. Šajā pētījumā pacienti saņēma levetiracetāmu fiksētā devā 60mg/kg/dienā (sadalot 2 devās). 44,6 % ar levetiracetāmu ārstētiem pacientiem un 19,6 % pacientiem ar placebo bija 50 % vai lielāka daļēja krampju biežuma samazināšanās nedēļā, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli Turpinot ilgstošu ārstēšanu, 11,4 % pacientu nebija krampju vismaz 6 mēnešus un 7,2 % nebija krampju vismaz 1 gadu. 35 zīdaiņi, jaunāki par 1 gada vecumu ar daļējiem krampjiem, no kuriem 13 bija jaunāki par 6 mēnešiem, tika iekļauti placebo kontrolētos klīniskajos pētījumos.

Monoterapijai daļēju krampju ar vai bez sekundāras ģeneralizācija ārstēšanai pacientiem no 16 gadu vecuma ar primāri diagnosticētu epilepsiju.

Levetiracetāma monoterapijas efektivitāte 576 pacientiem (16 gadus veciem vecākiem) ar pirmreizēji vai nesen diagnosticētu epilepsiju tika pierādīta dubultmaskētā paralēlu grupu ne sliktākas efektivitātes salīdzinājumā ar karbamazepīna ilgstošas darbības zāļu formu (CR).

Pacientiem bija jābūt neprovocētiem krampjiem vai tikai ģeneralizētiem toniski-kloniskiem krampjiem. Pacienti pēc nejaušības principa saņēma karbamazepīnu CR 400 – 1200 mg dienā vai levetiracetāmu 1000 – 3000 mg dienā, ārstēšanās ilgums bija līdz 121 nedēļai atkarībā no atbildes reakcijas.

6 mēnešu periodu bez krampjiem sasniedza 73,0 % levetiracetāma pacientu un 72,8 % pacientu, kas ārstēti ar karbamazepīnu CR; pieļaujamā starpība starp ārstēšanas veidiem bija 0,2 % (95 % CI: -7,8 8,2). Vairāk kā pusei pacientu nebija krampju 12 mēnešus (56,6 % un 58,5 % attiecīgi ar levetiracetāmu un karbamazepīnu CR ārstētiem pacientiem).

Pētījumā, kas atspoguļoja klīnisko praksi, uzturošie pretepilepsijas medikamenti varēja tikt atcelti ierobežotam pacientu skaitam, kas atbildēja uz levetiracetāma papildterapiju (36 pieaugušajiem pacientiem no 69).

Papildterapija mioklonisko krampju ārstēšanā pieaugušajiem un pusaudžiem no 12 gadu vecuma ar Juvenilo Mioklonisko Epilepsiju.

Levetiracetāma klīniskā efektivitāte tika noteikta 16 nedēļu ilgā dubultklā, placebo kontrolētā pētījumā, ar 12 gadus veciem un vecākiem pacientiem, kuri slimo ar mioklonisku juvenilu epilepsiju ar dažādiem mioklonisko krampju sindromiem.

Šajā pētījumā levetiracetāms tika dots 3000 mg/dienā, sadalot 2 devās. 58,3 % ar levetiracetāmu un 23,3 % ar placebo ārstētiem pacientiem bija mioklonisko krampju dienu samazināšanās par vismaz 50 % nedēļā. Turpinot ārstēšanu ilgstoši, 28,6 % pacientu neradās miokloniski krampji vismaz 6 mēnešus un 21,0 % neradās miokloniski krampji vismaz 1 gadu.

Papildterapija primāri ģeneralizētu toniski klonisku krampju ārstēšanā pieaugušajiem un pusaudžiem no 12 gadu vecuma ar idiopātisku ģeneralizētu epilepsiju.

Levetiracetāma efektivitāte dažādu sindromu gadījumā (juvenila miokloniska epilepsija, juvenila absansu epilepsija, bērnu absansu epilepsija vai epilepsija ar *Grand Mal* krampjiem pamostoties) tika pierādīta 24 nedēļu dubultmaskētā, placebo kontrolētā pētījumā, kurā bija iesaistīti pieaugušie, pusaudži un neliels skaits bērnu, kuri slimo ar idiopātisku ģeneralizētu epilepsiju ar primāri ģeneralizētiem toniski kloniskiem (PGTK) krampjiem.

Šajā pētījumā levetiracetāma deva bija 3000 mg/dienā pieaugušajiem un pusaudžiem vai 60 mg/kg/dienā bērniem, sadalot 2 devās.

72,2 % no pacientiem, ārstētiem ar levetiracetāmu un 45,2 % ar placebo ārstētiem pacientiem bija 50 % uzlabošanās PĢTK krampju lēkmēm nedēļā. Turpinot ārstēšanu ilgstoši, 47,4 % pacientu neradās toniski kloniski krampji vismaz 6 mēnešus un 31,5 % toniski kloniski krampji neradās vismaz 1 gadu.

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Farmakokinētiskās īpatnības ir noteiktas pēc perorālas lietošanas. 1500 mg levetiracetāma vienreizēja deva, atšķaidīta ar 100 ml atbilstoša šķīdinātāja un ievadīta intravenozas infūzijas veidā 15 minūšu laikā ir bioekivalenta 1500 mg levetiracetāma, lietojot iekšķīgi trīs 500 mg tabletes.

Tika novērtēta devu līdz 4000 mg, kas atšķaidītas ar 100 ml 0,9 % nātrija hlorīda šķīduma un ievadītas infūzijas veidā 15 minūšu laikā, un devu līdz 2500 mg, kas atšķaidītas ar 100 ml 0,9 % nātrija hlorīda šķīduma un ievadītas infūzijas veidā 5 minūšu laikā, intravenozā lietošana. Farmakokinētiskajā un drošības raksturojumā netika atklātas ar drošību saistītas problēmas.

Levetiracetāms ir ļoti labi šķīstošs savienojums ar labu izplatīšanās spēju. Farmakokinētiskais raksturojums ir lineārs ar nelielām atšķirībām gan starp subjektiem, gan katra subjekta organismā. Pēc atkārtotas lietošanas klirens nemainās. No laika neatkarīgais levetiracetāma farmakokinētiskais raksturojums arī tika apstiprināts pēc 1500 mg intravenozas infūzijas, lietojot divas reizes dienā četras dienas. Nav nekādu atšķirīgu pazīmju, ko noteiktu dzimums, rase vai diennakts cikls. Farmakokinētiskās īpašības veseliem brīvprātīgajiem un epilepsijas slimniekiem ir vienādas.

Pieaugušiem un pusaudžiem

Izkliede

Maksimālā koncentrācija plazmā (C_{max}), kas tika novērota 17 indivīdiem pēc 1500 mg vienreizējas devas ievadīšanas intravenozas infūzijas veidā 15 minūšu laikā, bija $51 \pm 19 \mu\text{g/ml}$ (aritmētiskais vidējais $\pm$ standartnovirze).

Nav pieejamas ziņas par izkriedi cilvēka audos.

Ne levetiracetāms, ne tā primārais metabolīts nozīmīgā daudzumā nesaistās ar plazmas olbaltumiem ($< 10 \%$).

Levetiracetāma izkriedes tilpums ir aptuveni 0,5 – 0,7 l/kg, kas ir tuvu kopējam organisma ūdens tilpumam.

Biotransformācija

Levetiracetāms cilvēka organismā ekstensīvi nemetabolizējas. Svarīgākais metabolisma ceļš (24 % devas) ir acetamīda grupas enzimatiska hidrolīze. Primārā metabolīta ucb L057 veidošanos nenodrošina citohroma P₄₅₀ izoformas. Acetamīda grupas hidrolīze nosakāma daudzos audos, tostarp asins šūnās. Metabolīts ucb L057 ir farmakoloģiski neaktīvs.

Atklāti arī divi nenozīmīgāki metabolīti. Viens tika iegūts pirolidona gredzena hidroksilēšanā (1,6 % devas), bet otrs pirolidona gredzenu atverot (0,9 % devas).

Citi neidentificēti savienojumi ir tikai 0,6 % devas.

In vivo ne levetiracetāmam, ne tā primārajam metabolītam nav konstatēta enantiomēriska interkonversija.

In vitro levetiracetāmam un tā primārajam metabolītam nav atklāta spēja inhibēt svarīgāko cilvēka aknu citohroma P₄₅₀ izoformas (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 un 1A2), glikuroniltransferāzes (UGT1A1 un UGT1A6) un epoksīda hidroksilāzes aktivitāti. Turklāt levetiracetāms neietekmē valproiskābes *in vitro* glikuronizāciju.

Cilvēka hepatocītu kultūrā levetiracetāms neietekmēja vai tam bija neliela ietekme uz CYP1A2, SUL1E1 vai UGT1A1. Levetiracetāms izraisīja mērenu CYP2B6 un CYP3A4 indukciju. *In vitro* un *in vivo* savstarpējās mijiedarbības dati par orālajiem kontraceptīvajiem līdzekļiem, digoksīnu un varfarīnu norāda, ka *in vivo* nav paredzama nozīmīga enzīmu indukcija. Tāpēc Keppra un citu vielu mijiedarbība nevarētu rasties.

Eliminācija

Plazmas pusperiods pieaugušajiem ir 7 ± 1 stunda, kas nemainās ne atkarībā no devas, ne ievadīšanas veida, ne arī atkārtotas lietošanas gadījumā. Vidējais kopējais organisma klīrenss ir 0,96 ml/min/kg.

Svarīgākais izvadīšanas ceļš ir ar urīnu, kas vidēji ir 95 % devas (aptuveni 93 % devas tiek izvadīti 48 stundās). Izvadīšana ar izkārnījumiem ir tikai 0,3 % devas.

Kumulatīvā levetiracetāma un tā primārā metabolīta ekskrecija urīnā pirmās 48 stundās ir attiecīgi 66 % and 24 % devas.

Levetiracetāma un ucb L057 nieru klīrenss ir attiecīgi 0,6 un 4,2 ml/min/kg, kas liecina, ka levetiracetāms tiek izvadīts glomerulārās filtrācijas ceļā ar sekojošu reabsorbciju kanāliņos. Primārais metabolīts papildus filtrācijai kamoliņos tiek izvadīts arī aktīvas kanāliņu sekrēcijas ceļā.

Levetiracetāma eliminācija korelē ar kreatinīna klīrensu.

Gados vecākiem pacientiem

Gados vecākiem pacientiem pusperiods palielinās par aptuveni 40 % (10 – 11 stundām). Tas saistīts ar nieru darbības pavājināšanos šai pacientu grupā (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Gan levetiracetāma, gan tā primārā metabolīta šķietamais organisma klīrenss korelē ar kreatinīna klīrensu. Tāpēc pacientiem ar vidēji smagiem un smagiem nieru darbības traucējumiem Keppra dienas balstdevu ieteicams pielāgot kreatinīna klīrensam (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Anūriskiem pieaugušiem pacientiem ar terminālu nieru slimību laikā starp dialīzes seansi un dialīzes seansa laikā pusperiods bija attiecīgi 25 un 3,1 stunda.

Parasta 4 stundu dialīzes seansa laikā levetiracetāma frakcionētā izvadīšana bija 51 %.

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem un vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem nav novērotas nozīmīgas levetiracetāma klīrensa pārmaiņas. Vairumam pacientu ar smagiem aknu darbības traucējumiem vienlaicīgu nieru darbības traucējumu dēļ levetiracetāma klīrenss samazinājās par vairāk nekā 50 % (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Bērniem (4 – 12 g.v.)

Farmakokinētika pēc ievadīšanas vēnā bērniem netika pētīta. Tomēr, pēc levetiracetāma farmakokinētiskajām īpašībām (farmakokinētika pēc intravenozas lietošanas pieaugušiem un farmakokinētika pēc perorālas lietošanas bērniem) jādomā, ka levetiracetāma ietekme (AUC) bērniem no 4 līdz 12 gadiem vecumā pēc intravenozas un perorālas lietošanas būs līdzīga.

Pēc vienas devas (20 mg/kg) perorālas ievadīšanas ar epilepsiju slimiem bērniem (6–12 g.v.) levetiracetāma pusperiods bija 6,0 stundas. Šķietamais organisma klīrenss ir par aptuveni 30 % lielāks nekā pieaugušiem epilepsijas pacientiem.

Pēc atkārtotas iekšķīgas lietošanas (20–60 mg/kg/dienā) ar epilepsiju slimiem bērniem (4–12 g.v.) levetiracetāms tika ātri absorbēts. Maksimālā koncentrācija plazmā tika novērota 0,5–1 stundu pēc

devas lietošanas. Tika novērots, ka maksimālā koncentrācija plazmā un laukums zem līknes palielinājās lineāri un proporcionāli devai. Eliminācijas pusperiods bija apmēram 5 stundas. Šķietamais organisma klīrenss bija 1,1 ml/min/kg.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti, iespējamu kancerogenitāti un toksisku ietekmi uz reproduktivitāti un attīstību neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Klīniskos pētījumos nav novērotas blakusparādības, bet konstatētās žurkām un mazākā mērā pelēm, lietojot attiecīgi cilvēkam līdzīgu devu, ar varbūtēju nozīmi klīniskā praksē, ir pārmaiņas aknās, kas liecina par adaptīvu atbildreakciju, piemēram, ķermeņa masas palielināšanās un centrilobulāra hipertrofija, taukainā infiltrācija un paaugstināts aknu enzīmu līmenis plazmā.

Netika novērotas nevēlamas blakusparādības uz tēviņu vai mātīšu fertilitāti vai vairošanos žurkām, lietojot devas līdz 1800 mg/kg/dienā (x 6 maksimālā rekomendētā dienas deva atbilstoši mg/m²) vecākiem un F1 pēcnācējiem.

Divi embrija augļa attīstības pētījumi (EAA) tika veikti uz žurkām pie 400, 1200 un 3600 mg/kg/d devas. Tikai vienā no diviem EAA pētījumiem pie 3600 mg/kg/d novērota viegla augļa masas pazemināšanās, kas ir saistīta ar minimālu pieaugumu skeleta pārmaiņās/nelielām anomālijām. Nebija novērota ietekme uz embriju mirstību un paaugstināta malformāciju incidence. NOAEL (no observed adverse effect level (augstākā noteiktā deva/koncentrācija pie kuras nav novērojami negatīvi efekti)) bija 3600 mg/kg/d grūsnām žurku mātītēm (x 12 maksimālā rekomendētā dienas deva atbilstoši mg/m²) un 1200 mg/kg/d augļiem.

Četri embrija augļa attīstības pētījumi tika veikti ar trušiem pie 200, 600, 800, 1200 un 1800 mg/kg/dn devas. 1800 mg/kg/dn deva izraisīja ievērojamu toksicitāti mātei un augļa masas pazemināšanos saistībā ar kardiovaskulāru/ skeleta anomāliju pieaugumu auglim. NOAEL bija <200 mg/kg/d mātēm un 200 mg/kg/d auglim (atbilstoši maksimālai rekomendētai dienas devai uz mg/m²).

Peri- un post-natālās attīstības pētījumi tika veikti ar žurkām ar levetiracetāma devām 70, 350 un 1800 mg/kg/d. NOAEL bija ≥ 1800 mg/kg/d F0 mātītēm un F1 pēcnācējiem, kas atšķirti no zīdītājas, bija izdzīvojuši, auga un attīstījās (x 6 maksimālā rekomendētā dienas deva atbilstoši mg/m²).

Pētījumi ar jaundzimušām un nepieaugušām žurkām un suņiem pierādīja, ka blakusparādības netika konstatētas nevienā no standarta attīstības vai nobriešanas galapunktiem, lietojot devas līdz 1800 mg/kg/dienā (x 6 – 17 maksimālā rekomendētā dienas deva atbilstoši mg/m²).

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Nātrija acetāts
Ledus etiķskābe
Nātrija hlorīds
Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm (izņemot 6.6. apakšpunktā minētās).

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

No mikrobioloģiskā viedokļa, produkts jālieto uzreiz pēc atšķaidīšanas. Uzreiz neizlietojot, atšķaidītā produkta glabāšanas laiks un noteikumi ir lietotāja atbildībā un normāli jābūt ne vairāk kā 24 stundas

pie temperatūras no 2 līdz 8 °C, izņemot, ja atšķaidīšana ir veikta kontrolētos un validētos aseptiskos apstākļos.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Atšķaidītu zāļu uzglabāšanas nosacījumus skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

5 ml stikla flakons (I klases), noslēgts ar pelēku brombutila gumijas aizbāzni bez pārklājuma un noņemamu alumīnija/propilēna vāciņu.

Katra kartona kārbiņa satur 10 flakonus.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Ieteikumus Keppra koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai sagatavošanai un lietošanai, lai sasniegtu kopējo dienas devu 500 mg, 1000 mg, 2000 mg vai 3000 mg, dalot divās reizēs devās, skatīt 1. tabulā.

1. tabula. Keppra koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai sagatavošana un lietošana

Deva	Atsūcamais tilpums	Šķīdinātāja tilpums	Infūzijas laiks	Lietošanas biežums	Kopējā dienas deva
250 mg	2,5 ml (puse 5 ml flakona)	100 ml	15 minūtes	Divas reizes dienā	500 mg/dienā
500 mg	5 ml (viens 5 ml flakons)	100 ml	15 minūtes	Divas reizes dienā	1000 mg/dienā
1000 mg	10 ml (divi 5 ml flakoni)	100 ml	15 minūtes	Divas reizes dienā	2000 mg/dienā
1500 mg	15 ml (trīs 5 ml flakoni)	100 ml	15 minūtes	Divas reizes dienā	3000 mg/dienā

Šīs zāles ir paredzētas tikai vienreizējai lietošanai; jebkurš neizlietots šķīdums jāiznīcina.

Ir pierādīts, ka Keppra koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai ir fizikāli saderīgs un ķīmiski stabils vismaz 24 stundas, ja tas tiek sajaukts (lietots maisījumā) ar turpmāk minētajiem šķīdinātājiem un glabāts PVH maisiņos kontrolētā istabas temperatūrā 15-25 °C.

Šķīdinātāji:

- Nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīdums injekcijām
- Ringera-laktāta šķīdums injekcijām
- Dekstrozes 50 mg/ml (5 %) šķīdums injekcijām

Nedrīkst lietot zāles, kas satur sīkas daļiņas vai kam ir mainījusies krāsa.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/00/146/033

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2000. gada 29. septembris

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2015. gada 20. augusts

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

<https://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāju, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Apvalkotās tabletes

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

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

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

Šķīdums iekšķīgai lietošanai

NextPharma SAS 17, Route de Meulan F-78520 Limay Francija	vai	UCB Pharma SA Chemin du Foriest B-1420 Braine-l'Alleud Beļģija
--	-----	---

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Recepšu zāles.

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu periodiski atjaunojamie drošuma ziņojumi atbilstoši Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstam (EURD sarakstam), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu un publicēts Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2 modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjaunotajos apstiprinātajos RPP.

Papildināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

Ja PADZ un atjaunotā RPP iesniegšanas termiņš sakrīt, abus minētos dokumentus var iesniegt vienlaicīgi.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

20, 30, 50, 60, 100, 100 (100 × 1) kārbīņa

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Keppra 250 mg apvalkotās tabletes
Levetiracetam

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 250 mg levetiracetāma.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

20 apvalkotās tabletes
30 apvalkotās tabletes
50 apvalkotās tabletes
60 apvalkotās tabletes
100 apvalkotās tabletes
100 × 1 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Keppra 250 mg
Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts 100 × 1 *tabletes*

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

200 (2 × 100) tabletes sekundārajā iepakojumā ar *blue box*

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Keppra 250 mg apvalkotās tabletes
Levetiracetam

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 250 mg levetiracetāma.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Vairāku kastīšu iepakojums: 200 (2 kastītes pa 100) apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/00/146/029 200 *tabletes (2 kastītes pa 100)*

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

keppra 250 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

100 tablešu starpiepakojums sekundārajam iepakojumam pa 200 (2 × 100) tabletēm bez *blue box*

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Keppra 250 mg apvalkotās tabletes
Levetiracetam

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 250 mg levetiracetāma.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

100 apvalkotās tabletes
Vairāku kastīšu iepakojuma sastāvdaļa, nedrīkst pārdot atsevišķi.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

keppra 250 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

Alumīnija/PVH blisteri

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Keppra 250 mg apvalkotās tabletes
Levetiracetam

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

UCB logo

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

10, 20, 30, 50, 60, 100, 100 (100 × 1), 120 tablešu kārbīņa

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Keppra 500 mg apvalkotās tabletes
Levetiracetam

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 500 mg levetiracetāma.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

10 apvalkotās tabletes
20 apvalkotās tabletes
30 apvalkotās tabletes
50 apvalkotās tabletes
60 apvalkotās tabletes
100 apvalkotās tabletes
100 × 1 apvalkotās tabletes
120 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

keppra 500 mg
Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts 100 × 1 *tabletes*

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

200 (2 × 100) tabletes sekundārajā iepakojumā ar *blue box*

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Keppra 500 mg apvalkotās tabletes
Levetiracetam

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 500 mg levetiracetāma.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Vairāku kastīšu iepakojums: 200 (2 kastītes pa 100) apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/00/146/013 200 tabletas (2 kastītes pa 100)

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

keppra 500 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

100 tablešu starpiepakojums sekundārajam iepakojumam pa 200 (2 × 100) tabletēm bez *blue box*

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Keppra 500 mg apvalkotās tabletes
Levetiracetam

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 500 mg levetiracetāma.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

100 apvalkotās tabletes
Vairāku kastīšu iepakojuma sastāvdaļa, nedrīkst pārdot atsevišķi.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

keppra 500 mg

17. I UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. I UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

Alumīnija/PVH blisteri

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Keppra 500 mg apvalkotās tabletes
Levetiracetam

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

UCB logo

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

20, 30, 50, 60, 80, 100, 100 (100 × 1) tablešu ārējais iepakojums (kārbiņa)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Keppra 750 mg apvalkotās tabletes
Levetiracetam

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 750 mg levetiracetāma.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur saulrieta dzeltenu (E110). Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

20 apvalkotās tabletes
30 apvalkotās tabletes
50 apvalkotās tabletes
60 apvalkotās tabletes
80 apvalkotās tabletes
100 apvalkotās tabletes
100 × 1 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀŠ ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/00/146/014 20 *tabletes*
EU/1/00/146/015 30 *tabletes*
EU/1/00/146/016 50 *tabletes*
EU/1/00/146/017 60 *tabletes*
EU/1/00/146/018 80 *tabletes*
EU/1/00/146/019 100 *tabletes*
EU/1/00/146/036 100 × 1 *tabletes*

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

keppra 750 mg
Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts 100 × 1 *tabletes*

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

200 (2 × 100) tabletes sekundārajā iepakojumā ar *blue box*

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Keppra 750 mg apvalkotās tabletes
Levetiracetam

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 750 mg levetiracetāma.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur saulrieta dzeltenu (E110). Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Vairāku kastīšu iepakojums: 200 (2 kastītes pa 100) apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/00/146/028 200 *tabletes (2 kastītes pa 100)*

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

keppra 750 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

100 tablešu starpiepakojums sekundārajam iepakojumam pa 200 (2 × 100) tabletēm bez *blue box*

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Keppra 750 mg apvalkotās tabletes
Levetiracetam

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I) 2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 750 mg levetiracetāma.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur saulrieta dzeltenu (E110). Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

100 apvalkotās tabletes
Vairāku kastīšu iepakojuma sastāvdaļa, nedrīkst pārdot atsevišķi.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

keppra 750 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

Alumīnija/PVH blisteri

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Keppra 750 mg apvalkotās tabletes
Levetiracetam

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

UCB logo

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA VAI, JA ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA NAV, UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

10, 20, 30, 50, 60, 100, 100 (100 × 1) tablešu ārējais iepakojums (kārbiņa)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Keppra 1000 mg apvalkotās tabletes
Levetiracetam

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 1000 mg levetiracetāma.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

10 apvalkotās tabletes
20 apvalkotās tabletes
30 apvalkotās tabletes
50 apvalkotās tabletes
60 apvalkotās tabletes
100 apvalkotās tabletes
100 × 1 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS****11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/00/146/020 10 *tabletes*
EU/1/00/146/021 20 *tabletes*
EU/1/00/146/022 30 *tabletes*
EU/1/00/146/023 50 *tabletes*
EU/1/00/146/024 60 *tabletes*
EU/1/00/146/025 100 *tabletes*
EU/1/00/146/037 100 × 1 *tabletes*

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

keppra 1000 mg
Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts 100 × 1 *tabletes*

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**200 (2 x 100) tabletes sekundārajā iepakojumā ar *blue box*****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Keppra 1000 mg apvalkotās tabletes
Levetiracetam

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 1000 mg levetiracetāma.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Vairāku kastīšu iepakojums: 200 (2 kastītes pa 100) apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/00/146/026 200 *tabletes (2 kastītes pa 100)*

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

keppra 1000 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**100 tablešu starpiepakojums sekundārajam iepakojumam pa 200 (2 x 100) tabletēm bez blue box****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Keppra 1000 mg apvalkotās tabletes
Levetiracetam

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 1000 mg levetiracetāma.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

100 apvalkotās tabletes
Vairāku kastīšu iepakojuma sastāvdaļa, nedrīkst pārdot atsevišķi.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)
--

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

keppra 1000 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS
--

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

Alumīnija PVH/blisteri

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Keppra 1000 mg apvalkotās tabletes
Levetiracetam

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

UCB logo

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA UN UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

300 ml pudele

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Kepra 100 mg/ml šķīdums iekšķīgai lietošanai
Levetiracetam
Picaugušajiem un bērniem no 4 gadu vecuma un vecākiem.

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs ml satur 100 mg levetiracetāma.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Sastāvdaļas: E216, E218 un maltīta šķidrums.
Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

300 ml šķīdums iekšķīgai lietošanai

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.
Lietot tikai 10 ml šļirci, kas ievietota iepakojumā.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz:
Nelietot ilgāk par 7 mēnešiem pēc pudeles pirmās atvēršanas.
Atvēršanas datums *tikai ārējam iepakojumam*

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā pudelē. Sargāt no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/00/146/027

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

keppra 100 mg/ml *tikai ārējam iepakojumam*

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators, *tikai ārējam iepakojumam.*

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN
tikai ārējam iepakojumam

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA UN UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

150 ml pudele

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Kepra 100 mg/ml šķīdums iekšķīgai lietošanai
Levetiracetam
Bērniem no 6 mēnešiem līdz jaunākiem par 4 gadiem.

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs ml satur 100 mg levetiracetāma.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Sastāvdaļas: E216, E218 un maltīta šķidrums.
Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

150 ml šķīdums iekšķīgai lietošanai

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.
Lietot tikai 5 ml šļirci, kas ievietota iepakojumā.
JAUNA ŠĻIRCE

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz:
Nelietot ilgāk par 7 mēnešiem pēc pudeles pirmās atvēršanas.
Atvēršanas datums *tikai ārējam iepakojumam*

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā pudelē. Sargāt no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/00/146/031

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

keppra 100 mg/ml *tikai ārējam iepakojumam*

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators, *tikai ārējam iepakojumam.*

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN
tikai ārējam iepakojumam

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA UN UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

150 ml pudele

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Kepra 100 mg/ml šķīdums iekšķīgai lietošanai
Levetiracetam
Bērniem no 1 mēneša līdz jaunākiem par 6 mēnešiem.

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(I-)

Katrs ml satur 100 mg levetiracetāma.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Sastāvdaļas: E216, E218 un maltīta šķidrums.
Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

150 ml šķīdums iekšķīgai lietošanai

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.
Lietot tikai 1 ml šļirci, kas ievietota iepakojumā.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz:
Nelietot ilgāk par 7 mēnešiem pēc pudeles pirmās atvēršanas.
Atvēršanas datums *tikai ārējām iepakojumam*

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā pudelē. Sargāt no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/00/146/032

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

keppra 100 mg/ml *tikai ārējam iepakojumam*

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators, *tikai ārējam iepakojumam.*

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN
tikai ārējam iepakojumam

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

Kārbiņa ar 10 flakoniem

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Keppra 100 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
Levetiracetam

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Viens flakons satur 500 mg/5 ml levetiracetāma.
Katrs ml satur 100 mg levetiracetāma.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Citas sastāvdaļas: nātrijs acetāts, ledus etiķskābe, nātrijs hlorīds, ūdens injekcijām.
Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

500 mg/5 ml
10 flakoni ar koncentrātu infūziju šķīduma pagatavošanai

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Intravenozai lietošanai.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz:
Izlietot uzreiz pēc atšķaidīšanas.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/00/146/033 (*Aizbāznis bez pārklājuma*)

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMĀ**5 ml flakons****1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-)**

Keppra 100 mg/ml sterils koncentrāts
Levetiracetam
i.v.

2. LIETOŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP
Izlietot uzreiz pēc atšķaidīšanas.

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

500 mg/5 ml

6. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Keppra 250 mg apvalkotās tabletes

Keppra 500 mg apvalkotās tabletes

Keppra 750 mg apvalkotās tabletes

Keppra 1000 mg apvalkotās tabletes

Levetiracetam

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums un Jūsu bērnam svarīgu informāciju.

- Saglabāji šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāji ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Keppra un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Keppra lietošanas
3. Kā lietot Keppra
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Keppra
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Keppra un kādam nolūkam to lieto

Levetiracetāms ir pretepilepsijas zāles (zāles, ko lieto krampju ārstēšanai epilepsijas gadījumā).

Keppra lieto:

- vienu pašu pieaugušajiem un pusaudžiem no 16 gadu vecuma ar pirmreizēji diagnosticētu epilepsiju, lai ārstētu noteiktas formas epilepsiju. Epilepsija ir stāvoklis, kad pacientam ir atkārtotas lēkmes (krampji). Levetiracetāmu lieto epilepsijas formām, kad lēkmes iesākumā skar tikai vienu smadzeņu pusi, bet vēlāk var izplatīties uz lielākiem rajoniem abās smadzeņu pusēs (sākotnēji parciāla lēkme ar vai bez sekundāras ģeneralizācijas). Levetiracetāmu Jums nozīmēs ārsts, lai samazinātu lēkmju skaitu.
- papildus citām pretepilepsijas zālēm, lai ārstētu:
 - parciālus krampjus ar ģeneralizāciju vai bez tās pieaugušajiem, pusaudžiem, bērniem un zīdaiņiem no 1 mēneša vecuma;
 - miokloniskus krampjus (īsu, šokam līdzīgu, muskuļu vai kādas muskuļu grupas raustīšanos) pieaugušajiem un pusaudžiem no 12 gadu vecuma ar juvenīlo mioklonisko epilepsiju;
 - primārus ģeneralizētus toniski kloniskus krampjus (stipras lēkmes, ieskaitot samaņas zudumu) pieaugušajiem un pusaudžiem no 12 gadu vecuma ar idiopātisku ģeneralizētu epilepsiju (epilepsijas veidu, kuram, kā uzskata, ir ģenētisks cēlonis).

2. Kas Jums jāzina pirms Keppra lietošanas

Nelietojiet Keppra šādos gadījumos

- Ja Jums ir alerģija pret levetiracetāmu, pirolidona atvasinājumiem vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Keppra lietošanas konsultējieties ar ārstu

- Ja Jums ir nieru darbības traucējumi, ievērojiet ārsta norādījumus. Ārsts izlems, vai nepieciešams pielāgot devu.

- Ja Jūs novērojat Jūsu bērna palēninātu augšanu vai negaidītu pubertātes attīstību, lūdzu, sazinieties ar savu ārstu.
- Nelielam skaitam cilvēku, kas ārstēti ar pretepilepsijas zālēm, tādām kā Keppra, ir bijušas paškaitēšanas vai pašnāvības domas. Ja Jums radušies depresijas simptomi un/vai pašnāvības domas, lūdzu, sazinieties ar savu ārstu.
- Ja Jums ģimenes vai slimības vēsturē ir neregulāra sirdsdarbība (redzams elektrokardiogrammā), vai ja Jums ir slimība un/vai veicat ārstēšanu, kuras dēļ esat pakļauts neregulāras sirdsdarbības riskam vai sāļu līdzsvara traucējumiem.

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam, ja kāda no šīm blakusparādībām kļūst nopietna vai ilgst vairāk kā dažas dienas:

- Neparastas domas, aizkaitināmības sajūta vai agresīvāka reakcija nekā parasti, vai arī Jūs vai Jūsu ģimene un draugi pamanāt svarīgas garastāvokļa vai uzvedības izmaiņas.
- Epilepsijas saasināšanās:
Jums var retos gadījumos pasliktināties vai rasties biežāk krampji, galvenokārt pirmā mēneša laikā pēc ārstēšanas sākuma vai devas palielināšanas.
Ļoti retā agrīnas epilepsijas formā (epilepsija, kas saistīta ar SCN8A mutācijām), kas izraisa dažāda veida krampjus un prasmju zudumu, Jūs varat pamanīt, ka lēkmes saglabājas vai pastiprinās ārstēšanas laikā.

Ja Keppra lietošanas laikā Jums rodas kāds no šiem jaunajiem simptomiem, pēc iespējas ātrāk apmeklējiet ārstu.

Bērni un pusaudži

- Keppra nav paredzēts atsevišķai lietošanai (monoterapijā) bērniem un pusaudžiem līdz 16 gadu vecumam.

Citas zāles un Keppra

Pastāstiet savam ārstam vai farmaceitam, par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot.

Nelietojiet makrogolu (zāles, caurejas veicināšanai) vienu stundu pirms un vienu stundu pēc tam, kad saņemts levetiracetāms, jo var samazināties tā iedarbība.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu. Levetiracetāmu grūtniecības laikā drīkst lietot tikai tad, ja pēc rūpīgas izvērtēšanas ārsts izlemj, ka tas ir nepieciešams.

Jūs nedrīkstat pārtraukt ārstēšanu, pirms tam nekonsultējoties par to ar ārstu.

Iedzimtu defektu risku Jūsu nedzimušajam bērnam pilnībā izslēgt nevar. Divi pētījumi neliecina par paaugstinātu autiskā spektra vai intelektuālās attīstības traucējumu risku bērniem, kuri dzimuši mātēm, kuras grūtniecības laikā saņēma levetiracetāma terapiju. Pieejami ierobežoti dati par levetiracetāma iedarbību uz bērnu neiroloģisko attīstību.

Barošana ar krūti ārstēšanas laikā nav ieteicama.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Keppra var pavājināt Jūsu spējas vadīt automašīnu vai apkalpot kādas iekārtas vai mehānismus, jo tā var padarīt Jūs miegainu. Tas vairāk iespējams ārstēšanas sākumā un pēc devas palielināšanas.

Nevadiet automašīnu un nestrādājiet ar mehānismiem, kamēr nav noteikts, ka Jūsu spējas to darīt nav ietekmētas.

Keppra 750 mg tabletes satur saulrieta dzelteno FCF (E110).

Krāsviela saulrieta dzeltenais FCF (E110) var izraisīt alerģiskas reakcijas.

Keppra satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Keppra

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiēt ārstam vai farmaceitam.

Lietojiet tik daudz tablešu, cik norādījis Jūsu ārsts.

Keppra jālieto divas reizes dienā – no rīta un vakarā, katru dienu aptuveni vienā un tai pašā laikā.

Papildterapija un monoterapija (no 16 gadu vecuma)

- **Pieaugušie (≥18 g.v.) un pusaudži (12-17 g.v.), kuru ķermeņa masa ir 50 kg vai vairāk**
Ieteicamā deva ir starp 1000 mg un 3000 mg katru dienu.
Kad Jūs sāksiet lietot Keppra, ārsts Jums nozīmēs **mazāko devu** 2 nedēļām, pirms Jūs saņemsiet mazāko dienas devu.
Piemēram, ja parastā dienas deva ir paredzēta 1000 mg, tad Jūsu samazinātā sākuma deva ir 1 tablete pa 250 mg no rīta un 1 tablete pa 250 mg vakarā, un deva tiks pakāpeniski palielināta, lai sasniegtu 1000 mg dienā pēc 2 nedēļām.
- **Pusaudži (12-17 g.v.), kuru ķermeņa masa ir 50 kg vai mazāk**
Ārsts izrakstīs vecumam, ķermeņa masai un devai visatbilstošāko Keppra zāļu formu.
- **Deva zīdaiņiem (1-23 mēneši) un bērniem (2-11 g.v.), kuru ķermeņa masa ir mazāka par 50 kg**
Ārsts izrakstīs vecumam, ķermeņa masai un devai visatbilstošāko Keppra zāļu formu.

Keppra 100 mg/ml šķīdums iekšķīgai lietošanai ir piemērotākā zāļu forma lietošanai zīdaiņiem un bērniem līdz 6 gadu vecumam, un bērniem un pusaudžiem (no 6 līdz 17 gadiem), kuru ķermeņa masa ir mazāka par 50 kg, un, kad tabletes zāļu forma nepieļauj devas pielāgošanu.

Lietošanas veids

Norijiet Keppra tabletes, uzdzerot pietiekamu šķidruma daudzumu (piemēram, glāzi ūdens). Keppra var lietot neatkarīgi no ēdienreizes. Pēc iekšķīgas levetiracetāma lietošanas mutē var būt rūgta garša.

Ārstēšanas ilgums

- Keppra paredzēts ilgstošai ārstēšanai. Jums jālieto Keppra tik ilgi, cik norādījis ārsts.
- Nepārtrauciet ārstēšanu bez ārsta ziņas, jo tas var izraisīt krampju pastiprināšanos.

Ja esat lietojis Keppra vairāk nekā noteikts

Keppra pārdozēšanas blakusparādības ir miegainība, uzbudinājums, agresija, modrības pazemināšanās, elpošanas nomākums un koma.

Ja esat ieņēmis vairāk tablešu nekā vajadzētu, sazinieties ar savu ārstu. Ārsts Jums nozīmēs labāko iespējamo pārdozēšanas ārstēšanu.

Ja esat aizmirsis lietot Keppra

Ja esat aizmirsis iedzert vienu vai vairākas devas, sazinieties ar savu ārstu.

Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja pārtraucat lietot Keppra

Ārstēšanas pārtraukšanas gadījumā, Keppra lietošana jāpārtrauc pakāpeniski, lai izvairītos no krampju pastiprināšanās. Ārsts izlems, vai nepieciešams pārtraukt ārstēšanu ar Keppru, viņš/viņa Jūs informēs kā pakāpeniski pārtraukt lietot Keppru.

Ja Jums vēl rodas kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, vaicājiēt ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Nekavējoties informējiet ārstu vai dodieties uz tuvāko neatliekamās medicīniskās palīdzības nodaļu, ja Jums rodas:

- vājums, ģībšanas sajūta vai reibonis vai ir apgrūtināta elpošana, jo tās var būt nopietnas alerģiskas (anafilaktiskas) reakcijas pazīmes;
- sejas, lūpu, mēles un rīkles pietūkums (Kvinkes tūska);
- gripai līdzīgi simptomi un izsitumi uz sejas, kas kļūst plašāki un ar augstu temperatūru, paaugstināts aknu enzīmu līmenis, ko konstatē asins analīzēs, palielināts balto asins šūnu skaits (eozinofīlija), palielināti limfmezgli un citu ķermeņa orgānu iesaiste (zāļu izraisītas reakcijas ar eozinofīliju un sistēmiskiem simptomiem [DRESS]);
- simptomi, piemēram, mazs urīna apjoms, nogurums, slikta dūša, vemšana, apjukums un kāju, potīšu vai pēdu pietūkums, jo tie var būt pēkšņi pavājinātas nieru darbības pazīmes;
- izsitumi uz ādas, kas var veidot pūšļus un izskatīties kā nelieli mērķi (tumšs laukums vidū, ko aptver bālāka zona, ar tumšu gredzenu ap malu) (*daudzformu eritēma*);
- plaši izsitumi ar pūšļiem un ādas lobīšanos, īpaši ap muti, degunu, acīm un dzimumorgāniem (*Stīvensa-Džonsona sindroms*);
- smagāka izsitumu forma, kad rodas plaša ādas lobīšanās, kas skar vairāk nekā 30 % ķermeņa virsmas (*toksiska epidermas nekrolīze*);
- smagu garīgu izmaiņu pazīmes vai, ja kāds Jums pamana apjukuma, miegainības, amnēzijas (atmiņas zudums), atmiņas traucējumu (aizmāršība), izmainītas uzvedības pazīmes vai citas neiroloģiskas pazīmes, tai skaitā netīšas vai nekontrolētas kustības. Tie varētu būt encefalopātijas simptomi.

Biežāk novērotās blakusparādības bija nazofaringīts, somnolence (miegainība), galvassāpes, nogurums un reibonis. Ārstēšanas sākumā vai devas palielināšanas laikā, tādas blakusparādības kā, piemēram, miegainība, nogurums un reibonis, var būt biežāk. Tomēr šīs reakcijas laika gaitā mazinās.

Ļoti bieži: var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem

- nazofaringīts;
- miegainība, galvassāpes.

Bieži: var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem

- anoreksija (ēstgribas zudums);
- depresija, naidīgums vai agresivitāte, trauksme, bezmiegs, nervozitāte vai aizkaitinātība;
- krampji, balansa traucējumi (līdzsvara traucējumi), reibonis (līdzsvara zuduma sajūta), letarģija (enerģijas un entuziasma trūkums), trīce (patvaļīga trīcēšana);
- vertigo (griešanās sajūta);
- klepus;
- sāpes vēderā, caureja, dispepsija (slikta gremošana kuņģī), vemšana, slikta dūša;
- izsitumi;
- astēnija/nespēks (nogurums).

Retāk: var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem

- samazināts trombocītu skaits, samazināts leukocītu skaits;
- ķermeņa masas samazināšanās, ķermeņa masas palielināšanās;
- pašnāvības mēģinājums un pašnāvības domas, garīgi traucējumi, neparasta uzvedība, halucinācijas, dusmas, apjukums, panikas lēkme, emocionāla nestabilitāte/garastāvokļa svārstības, satraukums ar uzbudinājumu;
- amnēzija (atmiņas zudums), atmiņas pasliktināšanās (aizmāršība), izmainīta koordinācija/ataksija (koordinācijas zudums), parestēzijas (tirpšana), uzmanības traucējumi (koncentrēšanās spēju zudums);
- diplopija (redzes dubultošanās), neskaidra redze;

- paaugstināti/izmainīti rādītāji aknu provēs;
- matu izkrišana, ekzēma, nieze;
- muskuļu vājums, mialģija (muskuļu sāpes);
- traumas.

Reti: var skart līdz 1 no 1000 cilvēkiem

- infekcijas;
- samazināts visu veidu asins šūnu skaits;
- smagas paaugstinātas jutības reakcijas (DRESS, anafilaktiska reakcija [smaga un nopietna alerģiska reakcija], Kvinkes tūska [sejas, lūpu, mēles un rīkles pietūkums]);
- samazināta nātrija koncentrācija asinīs;
- pašnāvības gadījumi, personības pārmaiņas (uzvedības problēmas), domāšanas traucējumi (lēna domāšana, nespēja koncentrēties);
- delīrijs;
- encefalopātija (skatīt apakšpunktu "Nekavējoties informējiet ārstu", lai uzzinātu detalizētu simptomu aprakstu);
- krampji var pasliktināties vai rasties biežāk;
- nekontrolējamās muskuļu spazmas, kas ietekmē galvu, ķermeni un locekļus, grūtības kontrolēt kustības, hiperkinēze (hiperaktivitāte);
- izmaiņas sirds ritmā (elektrokardiogramma);
- pankreatīts;
- aknu darbības traucējumi, hepatīts;
- pēkšņi pavājināta nieru darbība;
- izsitumi uz ādas, kas var veidot pūšļus un izskatīties kā nelieli mērķi (tumšs laukums vidū, ko aptver bālāka zona, ar tumšu gredzenu ap malu) (*daudzformu eritēma*), izplatīti izsitumi ar pūšļiem un ādas lobīšanos, īpaši ap muti, degunu, acīm un dzimumorgāniem (*Stīvensa-Džonsona sindroms*), un smagāka forma, kad rodas plaša ādas lobīšanās, kas skar vairāk nekā 30 % ķermeņa virsmas (*toksiskā epidermas nekrolīze*);
- rabdomiolīzes (muskuļu audu saīršana) un ar to saistītas paaugstinātas kreatīnfosfokināzes asinīs simptomi. Izplatība ir ievērojami augstāka japāņu izcelsmes pacientiem, salīdzinot ar ne-japāņu izcelsmes pacientiem;
- klibošana vai grūtības staigāt;
- drudža, muskuļu stīvuma, nestabila asinsspiediena un sirdsdarbības, apjukuma un samaņas traucējumu kombinācija (var būt traucējuma, ko sauc par *laundabīgo neiroleptisko sindromu*, pazīmes). Izplatība ir ievērojami augstāka japāņu izcelsmes pacientiem, salīdzinot ar ne-japāņu izcelsmes pacientiem.

Ļoti reti: var skart līdz 1 no 10 000 cilvēkiem

- atkārtotas nevēlamas domas vai sajūtas vai vēlme kaut ko darīt atkal un atkal (obsesīvi kompulsīvi traucējumi).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Keppra

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kārbīņas pēc „Derīgs līdz” un uz blistera pēc „EXP”.

Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiēt farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Keppra satur

Aktīvā viela ir levetiracetāms.

Viena Keppra 250 mg tablete satur 250 mg levetiracetāma.

Viena Keppra 500 mg tablete satur 500 mg levetiracetāma.

Viena Keppra 750 mg tablete satur 750 mg levetiracetāma.

Viena Keppra 1000 mg tablete satur 1000 mg levetiracetāma.

Citas sastāvdaļas ir:

Tabletes kodols: kroskarmelozes nātrija sāls, makrogols 6000, koloidālais bezūdens silīcija dioksīds, magnija stearāts.

Apvalks: daļēji hidrolizēts polivinilspirts, titāna dioksīds (E171), makrogols 3350, talkss, krāsvielas*.

* Krāsvielas:

250 mg tablete: indigokarmīna alumīnija laka (E132)

500 mg tablete: dzeltenais dzelzs oksīds (E172)

750 mg tablete: saulrieta dzeltenā FCF alumīnija laka (E110), sarkanais dzelzs oksīds (E172)

Keppra ārējais izskats un iepakojums

Keppra 250 mg apvalkotās tabletes ir zilas, 13 mm, iegarenas, ar dalījuma līniju un ar vienā pusē iespiestu kodu “ucb” un “250”.

Dalījuma līnija paredzēta tikai tabletes salaušanai, lai atvieglotu tās norīšanu, nevis tabletes dalīšanai vienādās devās.

Keppra 500 mg apvalkotās tabletes ir dzeltenas, 16 mm, iegarenas, ar dalījuma līniju un ar vienā pusē iespiestu kodu “ucb” un “500”.

Dalījuma līnija paredzēta tikai tabletes salaušanai, lai atvieglotu tās norīšanu, nevis tabletes dalīšanai vienādās devās.

Keppra 750 mg apvalkotās tabletes ir oranžas, 18 mm, iegarenas, ar dalījuma līniju un ar vienā pusē iespiestu kodu “ucb” un “750”.

Dalījuma līnija paredzēta tikai tabletes salaušanai, lai atvieglotu tās norīšanu, nevis tabletes dalīšanai vienādās devās.

Keppra 1000 mg apvalkotās tabletes ir baltas, 19 mm, iegarenas, ar dalījuma līniju un ar vienā pusē iespiestu kodu “ucb” un “1000”.

Dalījuma līnija paredzēta tikai tabletes salaušanai, lai atvieglotu tās norīšanu, nevis tabletes dalīšanai vienādās devās.

Keppra tabletes ir iepakotas blisteros un pieejamas kartona kārbīnās, kas satur:

- 250 mg: 20, 30, 50, 60, 100 × 1, 100 apvalkotās tabletes un vairāku kastīšu iepakojumus pa 200 (2 kastītes pa 100) apvalkotām tabletēm
- 500 mg: 10, 20, 30, 50, 60, 100 × 1, 100, 120 apvalkotās tabletes un vairāku kastīšu iepakojumus pa 200 (2 kastītes pa 100) apvalkotām tabletēm
- 750 mg: 20, 30, 50, 60, 80, 100 × 1, 100 apvalkotās tabletes un vairāku kastīšu iepakojumus pa 200 (2 kastītes pa 100) apvalkotām tabletēm

- 1000 mg: 10, 20, 30, 50, 60, 100 × 1, 100 apvalkotās tabletes un vairāku kastīšu iepakojumus pa 200 (2 kastītes pa 100) apvalkotām tabletēm

100 × 1 tablešu iepakojumi ir pieejami alumīnija/PVH perforētos blisteros ar vienu devu kontūrligzdā. Visi pārējie iepakojumi ir pieejami standarta alumīnija/PVH blisteros.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību.

België/Belgique/Belgien

UCB Pharma SA/NV

Tel/Tél: + 32 / (0)2 559 92 00

Lietuva

UAB Medfiles

Tel: +370 5 246 16 40

България

Ю СИ БИ България ЕООД

Тел.: + 359 (0) 2 962 30 49

Luxembourg/Luxemburg

UCB Pharma SA/NV

Tél/Tel: + 32 / (0)2 559 92 00

Česká republika

UCB s.r.o.

Tel: + 420 221 773 411

Magyarország

UCB Magyarország Kft.

Tel.: + 36-(1) 391 0060

Danmark

UCB Nordic A/S

Tlf.: + 45 / 32 46 24 00

Malta

Pharmasud Ltd.

Tel: + 356 / 21 37 64 36

Deutschland

UCB Pharma GmbH

Tel: + 49 / (0) 2173 48 4848

Nederland

UCB Pharma B.V.

Tel: + 31 / (0)76-573 11 40

Eesti

OÜ Medfiles

Tel: +372 730 5415

Norge

UCB Nordic A/S

Tlf: + 45 / 32 46 24 00

Ελλάδα

UCB A.E.

Τηλ: + 30 / 2109974000

Österreich

UCB Pharma GmbH

Tel: + 43 (0)1 291 80 00

España

UCB Pharma, S.A.

Tel: + 34 / 91 570 34 44

Polska

UCB Pharma Sp. z o.o.

Tel: + 48 22 696 99 20

France

UCB Pharma S.A.

Tél: + 33 / (0)1 47 29 44 35

Portugal

UCB Pharma (Produtos Farmacêuticos), Lda

Tel: + 351 / 21 302 5300

Hrvatska

Medis Adria d.o.o.

Tel: +385 (0) 1 230 34 46

România

UCB Pharma România S.R.L

Tel: + 40 21 300 29 04

Ireland

UCB (Pharma) Ireland Ltd.
Tel: + 353 / (0)1-46 37 395

Ísland

UCB Nordic A/S
Sími: + 45 / 32 46 24 00

Italia

UCB Pharma S.p.A.
Tel: + 39 / 02 300 791

Κύπρος

Lifepharm (Z.A.M.) Ltd
Τηλ: + 357 22 34 74 40

Latvija

Medfiles SIA
Tel: +371 67 370 250

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu>.

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Keppra 100 mg/ml šķīdums iekšķīgai lietošanai Levetiracetam

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums un Jūsu bērnam svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Keppra un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Keppra lietošanas
3. Kā lietot Keppra
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Keppra
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Keppra un kādam nolūkam to lieto

Levetiracetāms ir pretepilepsijas zāles (zāles, ko lieto krampju ārstēšanai epilepsijas gadījumā).

Keppra lieto:

- vienu pašu pieaugušajiem un pusaudžiem no 16 gadu vecuma ar pirmreizēji diagnosticētu epilepsiju, lai ārstētu noteiktas formas epilepsiju. Epilepsija ir stāvoklis, kad pacientam ir atkārtotas lēkmes (krampji). Levetiracetāmu lieto epilepsijas formām, kad lēkmes iesākumā skar tikai vienu smadzeņu pusi, bet vēlāk var izplatīties uz lielākiem rajoniem abās smadzeņu pusēs (sākotnēji parciāla lēkme ar vai bez sekundāras ģeneralizācijas). Levetiracetāmu Jums nozīmēs ārsts, lai samazinātu lēkmju skaitu.
- papildus citām pretepilepsijas zālēm, lai ārstētu:
 - parciālus krampjus ar ģeneralizāciju vai bez tās pieaugušajiem, pusaudžiem, bērniem un zīdaiņiem no 1 mēneša vecuma;
 - miokloniskus krampjus (īsu, šokam līdzīgu, muskuļu vai kādas muskuļu grupas raustīšanos) pieaugušajiem un pusaudžiem no 12 gadu vecuma ar juvenīlo mioklonisko epilepsiju;
 - primārus ģeneralizētus toniski kloniskus krampjus (smagas lēkmes, tai skaitā, samaņas zudums) pieaugušajiem un pusaudžiem no 12 gadu vecuma ar idiopātisku ģeneralizētu epilepsiju (epilepsijas forma, kam, domājams, ir ģenētisks cēlonis).

2. Kas Jums jāzina pirms Keppra lietošanas

Nelietojiet Keppra šādos gadījumos

- Ja Jums ir alerģija pret levetiracetāmu, pirolidona atvasinājumiem vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Keppra lietošanas konsultējieties ar ārstu

- Ja Jums ir nieru darbības traucējumi, ievērojiet ārsta norādījumus. Ārsts izlems, vai nepieciešams pielāgot devu.
- Ja Jūs novērojat Jūsu bērna palēninātu augšanu vai negaidītu pubertātes attīstību, lūdzu, sazinieties ar savu ārstu.

- Nelielam skaitam cilvēku, kas ārstēti ar pretepilepsijas zālēm, tādām kā Keppra, ir bijušas paškaitēšanas vai pašnāvības domas. Ja Jums radušies depresijas simptomi un/vai pašnāvības domas, lūdzu, sazinieties ar savu ārstu.
- Ja Jums ģimenes vai slimības vēsturē ir neregulāra sirdsdarbība (redzams elektrokardiogrammā), vai ja Jums ir slimība un/vai veicat ārstēšanu, kuras dēļ esat pakļauts neregulāras sirdsdarbības riskam vai sāļu līdzsvara traucējumiem.

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam, ja kāda no šīm blakusparādībām kļūst nopietna vai ilgst vairāk kā dažas dienas:

- Neparastas domas, aizkaitināmības sajūta vai agresīvāka reakcija nekā parasti, vai arī Jūs vai Jūsu ģimene un draugi pamanāt svarīgas garastāvokļa vai uzvedības izmaiņas.
- Epilepsijas saasināšanās:
Jums var retos gadījumos pasliktināties vai rasties biežāk krampji, galvenokārt pirmā mēneša laikā pēc ārstēšanas sākuma vai devas palielināšanas.
Ļoti retā agrīnas epilepsijas formā (epilepsija, kas saistīta ar SCN8A mutācijām), kas izraisa dažāda veida krampjus un prasmju zudumu, Jūs varat pamanīt, ka lēkmes saglabājas vai pastiprinās ārstēšanas laikā.

Ja Keppra lietošanas laikā Jums rodas kāds no šiem jaunajiem simptomiem, pēc iespējas ātrāk apmeklējiet ārstu.

Bērni un pusaudži

- Keppra nav paredzēts atsevišķai lietošanai (monoterapijā) bērniem un pusaudžiem līdz 16 gadu vecumam.

Citas zāles un Keppra

Pastāstiet savam ārstam vai farmaceitam, par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot.

Nelietojiet makrogolu (zāles, caurejas veicināšanai) vienu stundu pirms un vienu stundu pēc tam, kad saņemts levetiracetāms, jo var samazināties tā iedarbība.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu. Levetiracetāmu grūtniecības laikā drīkst lietot tikai tad, ja pēc rūpīgas izvērtēšanas ārsts izlemj, ka tas ir nepieciešams.

Jūs nedrīkstat pārtraukt ārstēšanu, pirms tam nekonsultējoties par to ar ārstu.

Iedzimtu defektu risku Jūsu nedzimušajam bērnam pilnībā izslēgt nevar. Divi pētījumi neliecina par paaugstinātu autiskā spektra vai intelektuālās attīstības traucējumu risku bērniem, kuri dzimuši mātēm, kuras grūtniecības laikā saņēma levetiracetāma terapiju. Pieejami ierobežoti dati par levetiracetāma iedarbību uz bērnu neiroloģisko attīstību.

Barošana ar krūti ārstēšanas laikā nav ieteicama.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Keppra var pavājināt spēju vadīt automašīnu vai apkalpot kādas iekārtas vai mehānismus, jo tā var padarīt Jūs miegainu. Tas vairāk iespējams ārstēšanas sākumā un pēc devas palielināšanas. Nevadiet automašīnu un nestrādājiet ar mehānismiem, kamēr nav noteikts, ka Jūsu spējas to darīt nav ietekmētas.

Keppra satur metilparahidroksibenzoātu, propilparahidroksibenzoātu un maltītu

Keppra šķīdums iekšķīgai lietošanai satur metilparahidroksibenzoātu (E218) un propilparahidroksibenzoātu (E216), kas var izraisīt alerģiskas reakcijas (iespējams, vēlīnas).

Keppra šķīdums iekšķīgai lietošanai satur arī maltītu. Ja Jūsu ārsts ir teicis, ka Jums ir dažu cukuru nepanesība, tad sazinieties ar ārstu pirms šī medikamenta lietošanas.

Keppra satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā ml, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Keppra

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Keppra jālieto divas reizes dienā – no rīta un vakarā, katru dienu aptuveni vienā un tai pašā laikā.

Lietojiet tik daudz tablešu, cik norādījis Jūsu ārsts.

Monoterapija (no 16 gadu vecuma)

Pieaugušie (≥18 gadi) un pusaudži (no 16 gadu vecuma)

Pacientiem no 4 gadu vecuma un vecākiem atbilstošo devu jānomēra, izmantojot 10 ml šļirci, kas ir ievietota iepakojumā.

Ieteicamā deva: Keppra ir jālieto divas reizes dienā divās vienādi sadalītās devās, katru individuālo devu nomērot robežās no 5 ml (500 mg) līdz 15 ml (1500 mg).

Kad Jūs sāksiet lietot Keppra, ārsts Jums nozīmēs **mazāko devu** 2 nedēļām, pirms Jūs saņemsiet mazāko dienas devu.

Papildterapija

Deva pieaugušiem un pusaudžiem (12-17 g.v.)

Pacientiem no 4 gadu vecuma un vecākiem atbilstošo devu jānomēra, izmantojot 10 ml šļirci, kas ir ievietota iepakojumā.

Ieteicamā deva: Keppra ir jālieto divas reizes dienā divās vienādi sadalītās devās, katru individuālo devu nomērot robežās no 5 ml (500 mg) līdz 15 ml (1500 mg).

Deva bērniem no 6 mēnešu vecuma un vecākiem:

Jūsu ārsts izrakstīs piemērotāko Keppra farmaceitisko formu, atkarībā no vecuma, ķermeņa masas un devas.

Bērniem vecumā no 6 mēnešiem līdz 4 gadiem atbilstošā deva jānomēra, izmantojot **5 ml** šļirci, kas ievietota iepakojumā.

Bērniem no 4 gadu vecuma atbilstošā deva jānomēra, izmantojot **10 ml** šļirci, kas ievietota iepakojumā.

Ieteicamā deva: Keppra ir jālieto divas reizes dienā divās vienādi sadalītās devās, katru individuālo devu nomērot robežās no 0,1 ml (10 mg) līdz 0,3 ml (30 mg) uz kg bērna ķermeņa masas (skatīt zemāk tabulu ar devu piemēriem).

Deva bērniem no 6 mēnešu vecuma un vecākiem:

Ķermeņa masa	Sākuma deva: 0,1 ml/kg divas reizes dienā	Maksimālā deva: 0,3 ml/kg divas reizes dienā
6 kg	0,6 ml divas reizes dienā	1,8 ml divas reizes dienā
8 kg	0,8 ml divas reizes dienā	2,4 ml divas reizes dienā
10 kg	1 ml divas reizes dienā	3 ml divas reizes dienā
15 kg	1,5 ml divas reizes dienā	4,5 ml divas reizes dienā
20 kg	2 ml divas reizes dienā	6 ml divas reizes dienā
25 kg	2,5 ml divas reizes dienā	7,5 ml divas reizes dienā
Sākot no 50 kg	5 ml divas reizes dienā	15 ml divas reizes dienā

Deva zīdaiņiem (no 1 mēneša līdz jaunākiem par 6 mēnešiem):

zīdaiņiem no 1 mēneša vecuma līdz jaunākiem par 6 mēnešiem atbilstošā deva jānomēra, izmantojot 1 ml šļirci, kas ievietota iepakojumā.

Ieteicamā deva: Keppra ir jālieto divas reizes dienā divās vienādi sadalītās devās, katru individuālo devu nomērot robežās no 0,07 ml (7 mg) līdz 0,21 ml (21 mg) uz kg zīdaiņa ķermeņa masas (skatīt zemāk tabulu ar devu piemēriem).

Deva zīdaiņiem (no 1 mēneša līdz jaunākiem par 6 mēnešiem):

Ķermeņa masa	Sākuma deva: 0,07 ml/kg divas reizes dienā	Maksimālā deva: 0,21 ml/kg divas reizes dienā
4 kg	0,3 ml divas reizes dienā	0,85 ml divas reizes dienā
5 kg	0,35 ml divas reizes dienā	1,05 ml divas reizes dienā
6 kg	0,45 ml divas reizes dienā	1,25 ml divas reizes dienā
7 kg	0,5 ml divas reizes dienā	1,5 ml divas reizes dienā

Lietošanas veids

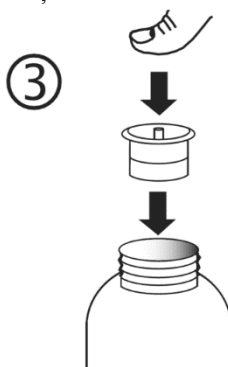
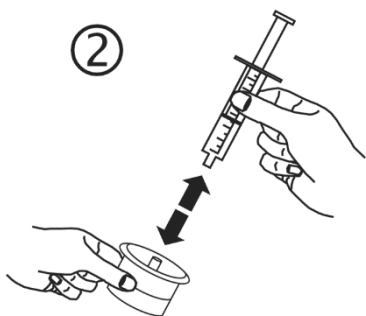
Pēc tam, kad nomērīta pareizā deva ar atbilstošo šļirci, Keppra šķīdumu iekšķīgai lietošanai var atšķaidīt glāzē ūdens vai bērna pudelītē. Keppra var lietot gan kopā ar uzturu, gan bez tā. Pēc iekšķīgas levitiracetāma lietošanas mutē var būt rūgta garša.

Šļircis lietošanas instrukcija:

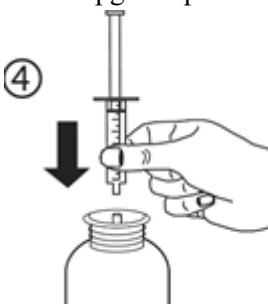
- Atvērt pudeli: piespiest vāciņu un griezt to pretēji pulksteņa rādītāja virzienam (1. att.).



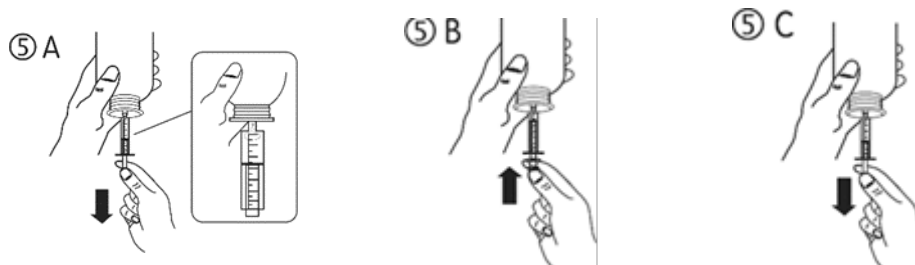
- Lietojot Keppra pirmo reizi, veiciet šādas darbības:
 - Noņemiet adapteru no perorālās šļirces (2. att.).
 - Ievietojiet adapteru pudeles augšpusē (3. att.). Pārliecinieties, lai tas ir labi nostiprināts vietā. Pēc lietošanas adapteris nav jāizņem.



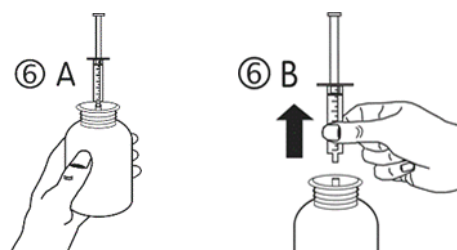
- Katru reizi, kad lietojiet Keppra, veiciet šādas darbības:
 - Ievietojiet perorālo šļirci adaptera atverē (4. att.).
 - Apgriezt pudeli otrādi (5. att.).



- Turiet pudeli otrādi vienā rokā un izmantojiet otru roku, lai piepildītu perorālo šļirci.
- Pavelciet virzuli uz leju, lai iepildītu perorālo šļirci ar nelielu daudzumu šķīduma (5. A attēls).
- Pēc tam virziet virzuli uz augšu, lai atbrīvotos no iespējamiem gaisa burbuļiem (5. B att.).
- Pavelciet virzuli uz leju, līdz iedaļai, kura atbilst ārsta ordinētajam medikamenta daudzumam mililitros (ml) (5. C att.). Pirmo devu ievadot, virzulis var pacelties atpakaļ pa cilindru. Tāpēc pārliedzinieties, ka virzulis tiek turēts vietā, līdz dozēšanas šļirce tiek atvienota no pudeles.



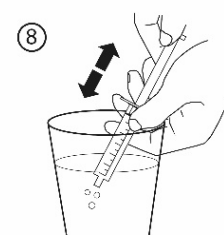
- Apgriezt pudeli atpakaļ (6. A att.). Izņemt šļirci no adaptera (6. B att.).



- Iztukšot šļirces saturu glāzē ūdens vai bērna pudelītē, nospiežot virzuli līdz šļirces apakšai (7. att.).



- Izdzert visu glāzes/bērna pudelītes saturu.
- Aizvērt pudeli ar plastmasas skrūvējamu vāciņu (adapteris nav jāizņem).
- Lai notīrītu šļirci, skalojiet tikai ar aukstu ūdeni, vairākas reizes pārvietojot virzuli uz augšu un uz leju, lai uzņemtu un izvadītu ūdeni, neatdalot abas sastāvdaļas. (8. att.).
- Uzglabājiet pudeli, perorālo šļirci un lietošanas instrukciju kastītē.



Ārstēšanas ilgums

- Keppra paredzēts ilgstošai ārstēšanai. Jums jālieto Keppra tik ilgi, cik norādījis ārsts.
- Nepārtrauciet ārstēšanu bez ārsta ziņas, jo tas var izraisīt krampju pastiprināšanos.

Ja esat lietojis Keppra vairāk nekā noteikts

Keppra pārdozēšanas blakusparādības ir miegainība, uzbudinājums, agresija, modrības pazemināšanās, elpošanas nomākums un koma.

Ja esat ieņēmis vairāk šķīduma iekšķīgai lietošanai nekā vajadzētu, sazinieties ar savu ārstu. Ārsts Jums nozīmēs labāko iespējamo pārdozēšanas ārstēšanu.

Ja esat aizmirsis lietot Keppra

Ja esat aizmirsis iedzert vienu vai vairākas devas, sazinieties ar savu ārstu.
Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja pārtraucat lietot Keppra

Ārstēšanas pārtraukšanas gadījumā, Keppra lietošana jāpārtrauc pakāpeniski, lai izvairītos no krampju pastiprināšanās. Ārsts izlems, vai nepieciešams pārtraukt ārstēšanu ar Keppru, viņš/viņa Jūs informēs kā pakāpeniski pārtraukt lietot Keppru.

Ja Jums vēl rodas kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, vaicājiēt ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Nekavējoties informējiet ārstu vai dodieties uz tuvāko neatliekamās medicīniskās palīdzības nodaļu, ja Jums rodas:

- vājums, ģīboņa sajūta vai reibonis vai ir apgrūtināta elpošana, jo tās var būt nopietnas alerģiskas (anafilaktiskas) reakcijas pazīmes;
- sejas, lūpu, mēles un rīkles pietūkums (Kvinkes tūska);
- gripai līdzīgi simptomi un izsitumi uz sejas, kas kļūst plašāki un ar augstu temperatūru, paaugstināts aknu enzīmu līmenis, ko konstatē asins analīzēs, palielināts balto asins šūnu skaits (eozinofīlija), palielināti limfmezgli un citu ķermeņa orgānu iesaiste (zāļu izraisītas reakcijas ar eozinofīliju un sistēmiskiem simptomiem [DRESS]);
- simptomi, piemēram, mazs urīna apjoms, nogurums, slikta dūša, vemšana, apjukums un kāju, potīšu vai pēdu pietūkums, jo tie var būt pēkšņi pavājinātas nieru darbības pazīmes;
- izsitumi uz ādas, kas var veidot pūšļus un izskatīties kā nelieli mērķi (tumšs laukums vidū, ko aptver bālāka zona, ar tumšu gredzenu ap malu) (*daudzformu eritēma*);
- plaši izsitumi ar pūšļiem un ādas lobīšanos, īpaši ap muti, degunu, acīm un dzimumorgāniem (*Stīvensa-Džonsona sindroms*);
- smagāka izsitumu forma, kad rodas plaša ādas lobīšanās, kas skar vairāk nekā 30 % ķermeņa virsmas (*toksiska epidermas nekrolīze*);
- smagu garīgu izmaiņu pazīmes, vai ja kāds Jums pamana apjukuma, miegainības, amnēzijas (atmiņas zudums), atmiņas traucējumu (aizmāršība), izmainītas uzvedības pazīmes vai citas neiroloģiskas pazīmes, tai skaitā netīšas vai nekontrolētas kustības. Tie varētu būt encefalopātijas simptomi.

Biežāk novērotās blakusparādības bija nazofaringīts, somnolence (miegainība), galvassāpes, nogurums un reibonis. Ārstēšanas sākumā vai devas palielināšanas laikā, tādas blakusparādības kā, piemēram, miegainība, nogurums un reibonis, var būt. Tomēr šīs reakcijas laika gaitā mazinās.

Ļoti bieži: var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem

- nazofaringīts;
- miegainība, galvassāpes.

Bieži: var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem

- anoreksija (ēstgribas zudums);
- depresija, naidīgums vai agresivitāte, trauksme, bezmiegs, nervozitāte vai aizkaitinātība;
- krampji, balansa traucējumi (līdzsvara traucējumi), reibonis (līdzsvara zuduma sajūta), letarģija (enerģijas un entuziasma trūkums), trīce (patvaļīga trīcēšana);
- vertigo (griešanās sajūta);
- klepus;
- sāpes vēderā, caureja, dispepsija (slikta gremošana kuņģī), vemšana, slikta dūša;
- izsitumi;
- astēnija/nespēks (nogurums).

Retāk: var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem

- samazināts trombocītu skaits, samazināts leukocītu skaits;
- ķermeņa masas samazināšanās, ķermeņa masas palielināšanās;
- pašnāvības mēģinājums un pašnāvības domas, garīgi traucējumi, neparasta uzvedība, halucinācijas, dusmas, apjukums, panikas lēkme, emocionāla nestabilitāte/garastāvokļa svārstības, satraukums ar uzbudinājumu;
- amnēzija (atmiņas zudums), atmiņas pasliktināšanās (aizmāršība), izmainīta koordinācija/ataksija (koordinācijas zudums), parestēzijas (tirpšana), uzmanības traucējumi (koncentrēšanās spēju zudums);
- diplopija (redzes dubultošanās), neskaidra redze;
- paaugstināti/izmainīti rādītāji aknu provēs;
- matu izkrišana, ekzēma, nieze;
- muskuļu vājums, mialģija (muskuļu sāpes);
- traumas.

Reti: var skart līdz 1 no 1000 cilvēkiem

- infekcijas;
- samazināts visu veidu asins šūnu skaits;
- smagas paaugstinātas jutības reakcijas (DRESS, anafilaktiska reakcija [smaga un nopietna alerģiska reakcija], Kvinkes tūska [sejas, lūpu, mēles un rīkles pietūkums]);
- samazināta nātrija koncentrācija asinīs;
- pašnāvības gadījumi, personības pārmaiņas (uzvedības problēmas), domāšanas traucējumi (lēna domāšana, nespēja koncentrēties);
- delīrijs;
- encefalopātija (skatīt apakšpunktu "Nekavējoties informējiet ārstu", lai uzzinātu detalizētu simptomu aprakstu);
- krampji var pasliktināties vai rasties biežāk;
- nekontrolējamas muskuļu spazmas, kas ietekmē galvu, ķermeni un locekļus, grūtības kontrolēt kustības, hiperkinēze (hiperaktivitāte);
- izmaiņas sirds ritmā (elektrokardiogramma);
- pankreatīts;
- aknu darbības traucējumi, hepatīts;
- pēkšņi pavājināta nieru darbība;
- izsitumi uz ādas, kas var veidot pūšļus un izskatīties kā nelieli mērķi (tumšs laukums vidū, ko aptver bālāka zona, ar tumšu gredzenu ap malu) (*daudzformu eritēma*), izplatīti izsitumi ar pūšļiem un ādas lobīšanos, īpaši ap muti, degunu, acīm un dzimumorgāniem (*Stīvensa-Džonsona sindroms*), un smagāka forma, kad rodas plaša ādas lobīšanās, kas skar vairāk nekā 30 % ķermeņa virsmas (*toksiskā epidermas nekrolīze*);
- rabdomiolīzes (muskuļu audu saīsināšana) un ar to saistītas paaugstinātas kreatīnfosfokināzes asinīs simptomi. Izplatība ir ievērojami augstāka japāņu izcelsmes pacientiem, salīdzinot ar ne-japāņu izcelsmes pacientiem;
- klibošana vai grūtības staigāt;
- drudža, muskuļu stīvuma, nestabila asinsspiediena un sirdsdarbības, apjukuma un sāpīgas traucējumu kombinācija (var būt traucējuma, ko sauc *par ļaundabīgo neiroleptisko sindromu*, pazīmes). Izplatība ir ievērojami augstāka japāņu izcelsmes pacientiem, salīdzinot ar ne-japāņu izcelsmes pacientiem.

Ļoti reti: var skart līdz 1 no 10 000 cilvēkiem

- atkārtotas nevēlamas domas vai sajūtas vai vēlme kaut ko darīt atkal un atkal (obsesīvi kompulsīvi traucējumi).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām

arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Keppra

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kārbīņas un pudeles pēc „Derīgs līdz”.

Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Nelietot ilgāk par 7 mēnešiem kopš pudeles pirmās atvēršanas.

Uzglabāt oriģinālā pudelē. Sargāt no gaismas.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiет farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtni vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Keppra satur

Aktīvā viela ir levetiracetāms. Katrs ml satur 100 mg levetiracetāma

Citas sastāvdaļas ir: nātrijs citrāts, citronskābes monohidrāts, metilparahidroksibenzoāts (E218), propilparahidroksibenzoāts (E216), amonija glicerizāts, glicerīns (E422), maltīta šķidrums (E965), acesulfāma kālija sāls (E950), vīnogu smaržviela, attīrīts ūdens.

Keppra ārējais izskats un iepakojums

Keppra 100 mg/ml šķidrums iekšķīgai lietošanai ir dzidrs šķidrums.

300 ml stikla pudele ar Keppra (4 gadus veciem un vecākiem bērniem, pusaudžiem un pieaugušajiem) ir iepakota kartona kārbīņā kopā ar 10 ml šļirci šķidruma iekšķīgai lietošanai (graduēta ik pa 0,25 ml) un šļirces adapteri.

150 ml stikla pudele ar Keppra (zīdaiņiem un maziem bērniem vecumā no 6 mēnešiem līdz jaunākiem par 4 gadiem) ir iepakota kartona kārbīņā kopā ar 5 ml šļirci šķidruma iekšķīgai lietošanai (graduēta ik pa 0,1 ml no 0,3 ml līdz 5 ml un ik pa 0,25 ml no 0,25 ml līdz 5 ml) un šļirces adapteri.

150 ml stikla pudele ar Keppra (zīdaiņiem no 1 mēneša līdz 6 mēnešiem) ir iepakota kartona kārbīņā kopā ar 1 ml šļirci šķidruma iekšķīgai lietošanai (graduēta ik pa 0,05 ml) un šļirces adapteri.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

NextPharma SAS, 17 Route de Meulan, F-78520 Limay, Francija.

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību.

België/Belgique/Belgien

UCB Pharma SA/NV

Tel/Tél: + 32 / (0)2 559 92 00

Lietuva

UAB Medfiles

Tel: +370 5 246 16 40

България

Ю СИ БИ България ЕООД

Тел.: + 359 (0) 2 962 30 49

Luxembourg/Luxemburg

UCB Pharma SA/NV

Tél/Tel: + 32 / (0)2 559 92 00

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

UCB Nordic A/S

Sími: + 45 / 32 46 24 00

Italia

UCB Pharma S.p.A.

Tel: + 39 / 02 300 791

Κύπρος

Lifepharm (Z.A.M.) Ltd

Τηλ: + 357 22 34 74 40

Latvija

Medfiles SIA

Tel: +371 67 370 250

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 România 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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu>.

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Keppra 100 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai Levetiracetam

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums un Jūsu bērnam svarīgu informāciju.

- Saglabājiēt šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiēt ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Keppra un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Keppra lietošanas
3. Kā lietot Keppra
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Keppra
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Keppra un kādam nolūkam to lieto

Levetiracetāms ir pretepilepsijas zāles (zāles, ko lieto krampju ārstēšanai epilepsijas gadījumā).

Keppra lieto:

- vienu pašu pieaugušajiem un pusaudžiem no 16 gadu vecuma ar pirmreizēji diagnosticētu epilepsiju, lai ārstētu noteiktas formas epilepsiju. Epilepsija ir stāvoklis, kad pacientam ir atkārtotas lēkmes (krampji). Levetiracetāmu lieto epilepsijas formām, kad lēkmes iesākumā skar tikai vienu smadzeņu pusi, bet vēlāk var izplatīties uz lielākiem rajoniem abās smadzeņu pusēs (sākotnēji parciāla lēkme ar vai bez sekundāras ģeneralizācijas). Levetiracetāmu Jums nozīmēs ārsts, lai samazinātu lēkmju skaitu.
- papildus citām pretepilepsijas zālēm, lai ārstētu:
 - parciālus krampjus ar ģeneralizāciju vai bez tās pieaugušajiem, pusaudžiem un bērniem no 4 gadu vecuma
 - miokloniskus krampjus (īsu, šokam līdzīgu, muskuļu vai kādas muskuļu grupas raustīšanos) pieaugušajiem un pusaudžiem no 12 gadu vecuma ar juvenīlo mioklonisko epilepsiju
 - primārus ģeneralizētus toniski kloniskus krampjus (stipras lēkmes, ieskaitot samaņas zudumu) pieaugušajiem un pusaudžiem no 12 gadu vecuma ar idiopātisku ģeneralizētu epilepsiju (epilepsijas veidu, kuram, kā uzskata, ir ģenētisks cēlonis).

Keppra koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai ir alternatīva gadījumos, kad īslaicīgi nav iespējama pretepilepsijas līdzekļa Keppra iekšķīga lietošana.

2. Kas Jums jāzina pirms Keppra lietošanas

Nelietojiet Keppra šādos gadījumos

- Ja Jums ir alerģija pret levetiracetāmu, piridolīna derivātiem vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Keppra lietošanas konsultējieties ar ārstu

- Ja Jums ir nieru darbības traucējumi, ievērojiet ārsta norādījumus. Ārsts izlems, vai nepieciešams pielāgot devu.
- Ja Jūs novērojat Jūsu bērna palēninātu augšanu vai negaidītu pubertātes attīstību, lūdzu, sazinieties ar savu ārstu.
- Nelielam skaitam cilvēku, kas ārstēti ar pretepilepsijas zālēm, tādām kā Keppra, ir bijušas paškaitēšanas vai pašnāvības domas. Ja Jums radušies depresijas simptomi un/vai pašnāvības domas, lūdzu, sazinieties ar savu ārstu.
- Ja Jums ģimenes vai slimības vēsturē ir neregulāra sirdsdarbība (redzams elektrokardiogrammā), vai ja Jums ir slimība un/vai veicat ārstēšanu, kuras dēļ esat pakļauts neregulāras sirdsdarbības riskam vai sāļu līdzsvara traucējumiem.

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam, ja kāda no šīm blakusparādībām kļūst nopietna vai ilgst vairāk kā dažas dienas:

- Neparastas domas, aizkaitināmības sajūta vai agresīvāka reakcija nekā parasti, vai arī Jūs vai Jūsu ģimene un draugi pamanāt svarīgas garastāvokļa vai uzvedības izmaiņas.
- Epilepsijas saasināšanās:
Jums var retos gadījumos pasliktināties vai rasties biežāk krampji, galvenokārt pirmā mēneša laikā pēc ārstēšanas sākuma vai devas palielināšanas.
Ļoti retā agrīnas epilepsijas formā (epilepsija, kas saistīta ar SCN8A mutācijām), kas izraisa dažāda veida krampjus un prasmju zudumu, Jūs varat pamanīt, ka lēkmes saglabājas vai pastiprinās ārstēšanas laikā.

Ja Keppra lietošanas laikā Jums rodas kāds no šiem jaunajiem simptomiem, pēc iespējas ātrāk apmeklējiet ārstu.

Bērni un pusaudži

- Keppra nav paredzēts atsevišķai lietošanai (monoterapijā) bērniem un pusaudžiem līdz 16 gadu vecumam.

Citas zāles un Keppra

Pastāstiet savam ārstam vai farmaceitam, par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot.

Nelietojiet makrogolu (zāles, caurejas veicināšanai) vienu stundu pirms un vienu stundu pēc tam, kad, saņemts levetiracetāms, jo var samazināties tā iedarbība.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu. Levetiracetāmu grūtniecības laikā drīkst lietot tikai tad, ja pēc rūpīgas izvērtēšanas ārsts izlemj, ka tas ir nepieciešams.

Jūs nedrīkstat pārtraukt ārstēšanu, pirms tam nekonsultējoties par to ar ārstu.

Iedzimtu defektu risku Jūsu nedzimušajam bērnam pilnībā izslēgt nevar. Divi pētījumi neliecina par paaugstinātu autiskā spektra vai intelektuālās attīstības traucējumu risku bērniem, kuri dzimuši mātēm, kuras grūtniecības laikā saņēma levetiracetāma terapiju. Pieejami ierobežoti dati par levetiracetāma iedarbību uz bērnu neiroloģisko attīstību.

Barošana ar krūti ārstēšanas laikā nav ieteicama.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Keppra var pavājināt spēju vadīt automašīnu vai apkalpot kādas iekārtas vai mehānismus, jo tā var padarīt Jūs miegainu. Tas vairāk iespējams ārstēšanas sākumā un pēc devas palielināšanas. Nevadiet automašīnu un nestrādājiet ar mehānismiem, kamēr nav noteikts, ka Jūsu spējas to darīt nav ietekmētas.

Keppra satur nātriju

Viena maksimālā Keppra koncentrāta deva satur 2,5 mmolus (vai 57 mg) nātrija (0,8 mmol (vai 19 mg) nātrija flakonā). Tas ir līdzvērtīgi 2,85% ieteicamās maksimālās nātrija dienas devas pieaugušajiem. Tas jāņem vērā, ja Jums ir kontrolēta sāls diēta.

3. Kā lietot Keppra

Ārsts vai māsa ievadīs Jums Keppra intravenozas infūzijas veidā.

Keppra tiks ievadīts divas reizes dienā - vienu reizi no rīta, vienu reizi vakarā, aptuveni vienā un tai pašā laikā.

Intravenozi lietojamā zāļu forma ir alternatīva iekšķīgi lietojamām. Jūs varat pāriet no apvalkoto tablešu vai šķīduma iekšķīgai lietošanai lietošanas uz intravenozo lietošanu vai otrādi bez devas pielāgošanas. Jums ordinētā kopējā dienas deva un lietošanas biežums nemainās.

Papildterapija un monoterapija (no 16 gadu vecuma)

Pieaugušie (≥18 gadi) un pusaudži (12-17 gadus veci), kuru ķermeņa masa ir 50 kg vai vairāk
Ieteicamā deva ir starp 1000 mg un 3000 mg katru dienu.

Kad Jūs sāksiet lietot Keppra, ārsts Jums nozīmēs **mazāko devu** 2 nedēļām pirms Jūs saņemsiet mazāko dienas devu.

Devu bērniem (4-11 g.v.) un pusaudžiem (12-17 g.v.), kuru ķermeņa masa ir mazāka par 50 kg
Ieteicamā deva ir starp 20 mg uz kg ķermeņa masas un 60 mg uz kg ķermeņa masas katru dienu.

Lietošanas veids

Keppra paredzēta intravenozai lietošanai.

Ieteicamā deva jāatšķaida ar vismaz 100 ml atbilstoša šķīdinātāja un jāievada infūzijas veidā 15 minūšu laikā.

Sīkākus norādījumus ārstiem un māsām, kā pareizi lietot Keppra, skatīt 6. punktā

Ārstēšanas ilgums

- Nav pieredzes par levetiracetāma intravenozu lietošanu ilgāk nekā 4 dienas.

Ja pārtraucat lietot Keppra

Ārstēšanas pārtraukšanas gadījumā, Keppra lietošana jāpārtrauc pakāpeniski, lai izvairītos no krampju pastiprināšanās. Ārsts izlems, vai nepieciešams pārtraukt ārstēšanu ar Keppru, viņš/viņa Jūs informēs kā pakāpeniski atcelt Keppru.

Ja Jums vēl rodas kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, vaicājiēt ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Nekavējoties informējiet ārstu vai dodieties uz tuvāko neatliekamās medicīniskās palīdzības nodaļu, ja Jums rodas:

- vājums, ģībšanas sajūta vai reibonis vai ir apgrūtināta elpošana, jo tās var būt nopietnas alerģiskas (anafilaktiskas) reakcijas pazīmes;
- sejas, lūpu, mēles un rīkles pietūkums (Kvinkes tūska);
- gripai līdzīgi simptomi un izsitumi uz sejas, kas kļūst plašāki un ar augstu temperatūru, paaugstināts aknu enzīmu līmenis, ko konstatē asins analīzēs, palielināts balto asins šūnu skaits (eozinofīlija), palielināti limfmezgli un citu ķermeņa orgānu iesaiste (Zāļu izraisītas reakcijas ar eozinofīliju un sistēmiskiem simptomiem [DRESS]);

- simptomi, piemēram, mazs urīna apjoms, nogurums, slikta dūša, vemšana, apjukums un kāju, potīšu vai pēdu pietūkums, jo tie var būt pēkšņi pavājinātas nieru darbības pazīmes;
- izsitumi uz ādas, kas var veidot pūšļus un izskatīties kā nelieli mērķi (tumšs laukums vidū, ko aptver bālāka zona, ar tumšu gredzenu ap malu) (*daudzformu eritēma*);
- plaši izsitumi ar pūšļiem un ādas lobīšanos, īpaši ap muti, degunu, acīm un dzimumorgāniem (*Stīvensa-Džonsona sindroms*);
- smagāka izsitumu forma, kad rodas plaša ādas lobīšanās, kas skar vairāk nekā 30 % ķermeņa virsmas (*toksiska epidermas nekrolīze*);
- smagu garīgu izmaiņu pazīmes, vai ja kāds jums pamana apjukuma, miegainības, amnēzijas (atmiņas zudums), atmiņas traucējumu (aizmāršība), izmainītas uzvedības pazīmes vai citas neiroloģiskas pazīmes, tai skaitā netīšas vai nekontrolētas kustības. Tie varētu būt encefalopātijas simptomi.

Biežāk novērotās blakusparādības bija nazofaringīts, somnolence (miegainība), galvassāpes, nogurums un reibonis. Ārstēšanas sākumā vai devas palielināšanas laikā, tādas blakusparādības kā, piemēram, miegainība, nogurums un reibonis, biežāk rodas ārstēšanas sākumā un devas palielināšanas laikā. Tomēr šīs reakcijas laika gaitā mazinās.

Ļoti bieži: var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem

- nazofaringīts;
- miegainība, galvassāpes.

Bieži: var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem

- anoreksija (ēstgribas zudums);
- depresija, naidīgums vai agresivitāte, trauksme, bezmiegs, nervozitāte vai aizkaitinātība;
- krampji, balansa traucējumi (līdzsvara traucējumi), reibonis (līdzsvara zuduma sajūta), letarģija (enerģijas un entuziasma trūkums), trīce (patvaļīga trīcēšana);
- vertigo (griešanās sajūta);
- klepus;
- sāpes vēderā, caureja, dispepsija (slikta gremošana kuņģī), vemšana, slikta dūša;
- izsitumi;
- astēnija/nespēks (nogurums).

Retāk: var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem

- samazināts trombocītu skaits, samazināts leukocītu skaits;
- ķermeņa masas samazināšanās, ķermeņa masas palielināšanās;
- pašnāvības mēģinājums un pašnāvības domas, garīgi traucējumi, neparasta uzvedība, halucinācijas, dusmas, apjukums, panikas lēkme, emocionāla nestabilitāte/garastāvokļa svārstības, satraukums ar uzbudinājumu;
- amnēzija (atmiņas zudums), atmiņas pasliktināšanās (aizmāršība), izmainīta koordinācija/ataksija (koordinācijas zudums), parestēzijas (tirpšana), uzmanības traucējumi (koncentrēšanās spēju zudums);
- diplopija (redzes dubultošanās), neskaidra redze;
- paaugstināti/izmainīti rādītāji aknu provēs;
- matu izkrišana, ekzēma, nieze;
- muskuļu vājums, mialģija (muskuļu sāpes);
- traumas.

Reti: var skart līdz 1 no 1000 cilvēkiem

- infekcijas;
- samazināts visu veidu asins šūnu skaits;
- smagas paaugstinātas jutības reakcijas (DRESS, anafilaktiska reakcija [smaga un nopietna alerģiska reakcija], Kvinkes tūska [sejas, lūpu, mēles un rīkles pietūkums]);
- samazināta nātrija koncentrācija asinīs;

- pašnāvības gadījumi, personības pārmaiņas (uzvedības problēmas), domāšanas traucējumi (lēna domāšana, nespēja koncentrēties);
- delīrijs;
- encefalopātija (skatīt apakšpunktu "Nekavējoties informējiet ārstu", lai uzzinātu detalizētu simptomu aprakstu);
- krampji var pasliktināties vai rasties biežāk;
- nekontrolējamās muskuļu spazmas, kas ietekmē galvu, ķermeni un locekļus, grūtības kontrolēt kustības, hiperkinēze (hiperaktivitāte);
- izmaiņas sirds ritmā (elektrokardiogramma);
- pankreatīts;
- aknu darbības traucējumi, hepatīts;
- pēkšņi pavājināta nieru darbība;
- izsitumi uz ādas, kas var veidot pūšļus un izskatīties kā nelieli mērķi (tumšs laukums vidū, ko aptver bālāka zona, ar tumšu gredzenu ap malu) (*daudzformu eritēma*), izplatīti izsitumi ar pūšļiem un ādas lobīšanos, īpaši ap muti, degunu, acīm un dzimumorgāniem (*Stīvensa-Džonsona sindroms*), un smagāka forma, kad rodas plaša ādas lobīšanās, kas skar vairāk nekā 30 % ķermeņa virsmas (*toksiskā epidermas nekrolīze*);
- rabdomiolīzes (muskuļu audu sairšana) un ar to saistītas paaugstinātas kreatīnfosfokināzes asinīs simptomi. Izplatība ir ievērojami augstāka japāņu izcelsmes pacientiem, salīdzinot ar ne-japāņu izcelsmes pacientiem;
- klibošana vai grūtības staigāt;
- drudža, muskuļu stīvuma, nestabila asinsspiediena un sirdsdarbības, apjukuma un samaņas traucējumu kombinācija (var būt traucējuma, ko sauc par *ļaudabīgo neiroleptisko sindromu*, pazīmes). Izplatība ir ievērojami augstāka japāņu izcelsmes pacientiem, salīdzinot ar ne-japāņu izcelsmes pacientiem.

Ļoti reti: var skart līdz 1 no 10 000 cilvēkiem

- atkārtotas nevēlamas domas vai sajūtas vai vēlme kaut ko darīt atkal un atkal (obsesīvi kompulsīvi traucējumi).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Keppra

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kārbīņas pēc „Derīgs līdz” un uz flakona pēc „EXP”.

Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Keppra satur

Aktīvā viela ir levetiracetāms. Katrs ml satur 100 mg levetiracetāma.

Citas sastāvdaļas ir: nātrijs acetāts, ledus etiķskābe, nātrijs hlorīds, ūdens injekcijām

Keppra ārējais izskats un iepakojums

Keppra koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai (sterils koncentrāts) ir dzidrs, bezkrāsains šķidrums.

Keppra koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai flakons ir iepakots kartona kastē ar 10 5 ml flakoniem.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību.

België/Belgique/Belgien

UCB Pharma SA/NV

Tel/Tél: + 32 / (0)2 559 92 00

Lietuva

UAB Medfiles

Tel: +370 5 246 16 40

България

Ю СИ БИ България ЕООД

Тел.: + 359 (0) 2 962 30 49

Luxembourg/Luxemburg

UCB Pharma SA/NV

Tél/Tel: + 32 / (0)2 559 92 00

Česká republika

UCB s.r.o.

Tel: + 420 221 773 411

Magyarország

UCB Magyarország Kft.

Tel.: + 36-(1) 391 0060

Danmark

UCB Nordic A/S

Tlf.: + 45 / 32 46 24 00

Malta

Pharmasud Ltd.

Tel: + 356 / 21 37 64 36

Deutschland

UCB Pharma GmbH

Tel: + 49 (0) 2173 48 4848

Nederland

UCB Pharma B.V.

Tel: + 31 / (0)76-573 11 40

Eesti

OÜ Medfiles

Tel: +372 730 5415

Norge

UCB Nordic A/S

Tlf: + 45 / 32 46 24 00

Ελλάδα

UCB A.E.

Τηλ: + 30 / 2109974000

Österreich

UCB Pharma GmbH

Tel: + 43 (0)1 291 80 00

España

UCB Pharma, S.A.

Tel: + 34 / 91 570 34 44

Polska

UCB Pharma Sp. z o.o.

Tel: + 48 22 696 99 20

France

UCB Pharma S.A.

Tél: + 33 / (0)1 47 29 44 35

Portugal

UCB Pharma (Produtos Farmacêuticos), Lda

Tel: + 351 / 21 302 5300

Hrvatska

Medis Adria d.o.o.

Tel: +385 (0) 1 230 34 46

România

UCB Pharma România S.R.L

Tel: + 40 21 300 29 04

Ireland

UCB (Pharma) Ireland Ltd.
Tel: + 353 / (0)1-46 37 395

Slovenija

Medis, d.o.o.
Tel: + 386 1 589 69 00

Ísland

UCB Nordic A/S
Sími: + 45 / 32 46 24 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

Lifepharm (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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta**Citi informācijas avoti**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:
<https://www.ema.europa.eu>.

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem:

Norādījumus, kā pareizi lietot Keppra, sk. 3. punktā.

Viens Keppra flakons satur 500 mg levetiracetāma (5 ml koncentrāta 100 mg/ml). Ieteikumus Keppra koncentrāta sagatavošanai un lietošanai, lai sasniegtu kopējo dienas devu 500 mg, 1000 mg, 2000 mg vai 3000 mg, dalot divās reizes devās, skatīt 1. tabulā.

1. tabula. Keppra koncentrāta sagatavošana un lietošana

Deva	Atsūcamais tilpums	Šķīdinātāja tilpums	Infūzijas laiks	Lietošanas biežums	Kopējā dienas deva
250 mg	2,5 ml (puse 5 ml flakona)	100 ml	15 minūtes	Divas reizes dienā	500 mg/dienā
500 mg	5 ml (viens 5 ml flakons)	100 ml	15 minūtes	Divas reizes dienā	1000 mg/dienā
1000 mg	10 ml (divi 5 ml flakoni)	100 ml	15 minūtes	Divas reizes dienā	2000 mg/dienā
1500 mg	15 ml (trīs 5 ml flakoni)	100 ml	15 minūtes	Divas reizes dienā	3000 mg/dienā

Šīs zāles ir paredzētas tikai vienreizējai lietošanai; jebkurš neizlietots šķīdums jāiznīcina.

Pagatavotā šķīduma glabāšanas laiks: no mikrobioloģiskā viedokļa zāles jāizlieto uzreiz pēc atšķaidīšanas. Ja tās netiek izlietotas uzreiz, pagatavotā šķīduma lietošanas laiks un apstākļi ir lietotāja atbildībā un normāli nav jābūt vairāk kā 24 stundas pie temperatūras no 2 līdz 8 °C, ja atšķaidīšana nenotiek, ievērojot aseptikas noteikumus.

Noteikts, ka Keppra koncentrāts ir fizikāli saderīgs un ķīmiski stabils vismaz 24 stundas, ja tas tiek sajaukts (lietots maisījumā) ar turpmāk minētajiem šķīdinātājiem un glabāts PVH maisīgos kontrolētā istabas temperatūrā 15-25 °C.

Šķīdinātāji:

- Nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīdums injekcijām
- Ringera-laktāta šķīdums injekcijām
- Dekstrozes 50 mg/ml (5 %) šķīdums injekcijām

IV PIELIKUMS

ZINĀTNISKIE SECINĀJUMI UN REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMU IZMAIŅU PAMATOJUMS

Zinātniskie secinājumi

Ņemot vērā Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejas (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee — PRAC*) novērtējuma ziņojumu par levetiracetāma periodiski atjaunojamo(-ajiem) drošuma ziņojumu(-iem) (PADZ), *PRAC* zinātniskie secinājumi ir šādi:

Pamatojoties uz pieejamajiem datiem, kas iegūti no novērošanas, uz populāciju balstītiem reģistru pētījumiem, ar jaunāko informāciju par neiroloģiskās attīstības traucējumu risku bērniem, kuri pirms dzimšanas bija pakļauti levetiracetāma iedarbībai, *PRAC* secināja, ka jāveic izmaiņas levetiracetāmu saturošu zāļu produkta informācijā.

Cilvēkiem paredzēto zāļu komiteja (*CHMP*) ir izskatījusi *PRAC* ieteikumu un piekrīt *PRAC* vispārējiem secinājumiem un ieteikuma pamatojumam.

Reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Pamatojoties uz zinātniskajiem secinājumiem par levetiracetāmu, *CHMP* uzskata ka ieguvuma un riska attiecība zālēm, kas satur levetiracetāmu, ir nemainīga, ja tiek veiktas ieteiktās izmaiņas zāļu informācijā.

CHMP iesaka mainīt reģistrācijas nosacījumus.