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 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

<u>Devas</u>

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:

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

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 m^2 var noteikt pēc seruma kreatinīna (mg/dl) raksturlieluma, pusaudžiem, bērniem un zīdaiņiem, lietojot šādu formulu (*Schwartz* formula):

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

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 m^2, 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 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
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 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.

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 vienalaikus 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 tikai ierobežoti dati par Keppra monoterapijas iedarbību *in utero* uz bērnu neiroloģisko attīstību. Taču pašreizējie epidemioloģiskie pētījumi (par aptuveni 100 bērniem) neliecina par palielinātu neiroloģiskās attīstības traucējumu vai attīstības aizkavēšanās risku.
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 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) 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: (≥1/10); bieži: (≥1/100 līdz <1/10); retāk: (≥1/1000 līdz <1/100); reti: (≥1/10 000 līdz <1/1000) un ļoti reti: (<1/10 000).

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

MedDRA OSK	Biežuma kategorija				
	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti	Ļoti reti
Psihiskie traucējumi		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)
Nervu sistēmas traucējumi	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)	
Acu bojājumi			Redzes dubultošanās, neskaidra redze		
Ausu un labirinta bojājumi		Reibonis			
Sirds funkcijas traucējumi				Elektrokardiogrammā pagarināts QT	
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības		Klepus			
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi		Sāpes vēderā, caureja, dispepsija, vemšana, slikta dūša		Pankreatīts	
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi			Izmainītas aknu proves	Aknu mazspēja, hepatīts	

MedDRA OSK	Biežuma kategorija				
	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti	Ļoti reti
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi				Akūts nieru bojājums	
Ādas un zemādas audu bojājumi		Izsitumi	Alopēcija, ekzēma, nieze	Toksiska epidermas nekrolīze, Stīvensa–Džonsona sindroms, multiformā eritēma	
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi			Muskuļu vājums, mialģija	Rabdomiolīze un paaugstināts kreatīnfosfokināzes līmenis asinīs[(3)]	
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā		Astēnija/nogurums			
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas			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 eozinofīliju 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 zīdainis, 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 %), ažitāciju (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 – Ahenbaha 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 neirotransmisiju. *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 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 uznākšanas biezums 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 arstēti 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 dubultaklā, 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 izkliedi cilvēka audos.
Ne levetiracetāms, ne tā primārais metabolīts nozīmīgā daudzumā nesaistās ar plazmas olbaltumiem (< 10 %).
Levetiracetāma izkliedes 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 enzimātiska hidrolīze. Primārā metabolīta ucb L057 veidošanos nenodrošina citohroma P_{450} 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 P_{450} 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 ekskrēcija 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 seansiem 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 klīrens) un šķietamo izkliedes tilpumu. Abus parametrus iespaido arī vecums. Šis efekts ir izteiktāks jaunākiem zīdaiņiem un samazinājās vecumam pieaugot, kļūstot nenozīmīgs 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

Neklīniskie dati neliecina par īpašu bīstamību cilvēkam, ņemot vērā konvencionālo drošības farmakoloģijas, genotoksicitātes un kancerogenitātes iespējamības pētījumu rezultātus. 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 mātīšu fertilitāti vai vairošanos žurkām, lietojot devas līdz 1800 mg/kg/dienā (x 6 maksimālā rekomendētā dienas deva atbilstoši mg/m^2) 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/m^2) 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/m^2).

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/m^2).

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/m^2).

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
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 kārbiņās 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 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/1/00/146/001
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

<u>Devas</u>

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 reiz 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:

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

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 m^2 var noteikt pēc seruma kreatinīna (mg/dl) raksturlieluma, pusaudžiem, bērniem un zīdaiņiem, lietojot šādu formulu (*Schwartz* formula):

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

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 m^2, 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 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
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 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.

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 vienalaikus 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 tikai ierobežoti dati par Keppra monoterapijas iedarbību *in utero* uz bērnu neiroloģisko attīstību. Taču pašreizējie epidemioloģiskie pētījumi (par aptuveni 100 bērniem) neliecina par palielinātu neiroloģiskās attīstības traucējumu vai attīstības aizkavēšanās risku.
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) 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: (≥1/10); bieži: (≥1/100 līdz <1/10); retāk: (≥1/1000 līdz <1/100); reti: (≥1/10 000 līdz <1/1000) un ļoti reti: (<1/10 000).

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

MedDRA OSK	Biežuma kategorija				
	Loti bieži	Bieži	Retāk	Reti	Loti reti
Psihiskie traucējumi		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)
Nervu sistēmas traucējumi	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)	
Acu bojājumi			Redzes dubultošanās, neskaidra redze		
Ausu un labirinta bojājumi		Reibonis			
Sirds funkcijas traucējumi				Elektrokardiogrammā pagarināts QT	
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības		Klepus			
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi		Sāpes vēderā, caureja, dispepsija, vemšana, slikta dūša		Pankreatīts	
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi			Izmainītas aknu proves	Aknu mazspēja, hepatīts	

MedDRA OSK	Biežuma kategorija				
	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti	Ļoti reti
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi				Akūts nieru bojājums	
Ādas un zemādas audu bojājumi		Izsitumi	Alopēcija, ekzēma, nieze	Toksiska epidermas nekrolīze, Stīvensa–Džonsona sindroms), multiformā eritēma	
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi			Muskuļu vājums, mialģija	Rabdomiolīze un paaugstināts kreatīnfosfokināzes līmenis asinīs(3)	
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā		Astēnija/nogurums			
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas			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 eozinofīliju 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 zīdainis, 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 %), ažitāciju (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 – Ahenbaha 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 neirotransmisiju.
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 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 vecumu 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 uznākšanas biezums 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 arstēti 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 dubultaklā, 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).

<u>Pieaugušiem un pusaudžiem</u>

<u>Uzsūkšanās</u>

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.

<u>Izkliede</u>

Nav pieejamas ziņas par izkliedi cilvēka audos.
Ne levetiracetāms, ne tā primārais metabolīts nozīmīgā daudzumā nesaistās ar plazmas olbaltumiem (< 10 %).
Levetiracetāma izkliedes tilpums ir aptuveni 0,5 – 0,7 l/kg, kas ir tuvu kopējam organisma ūdens tilpumam.

<u>Biotransformācija</u>

Levetiracetāms cilvēka organismā ekstensīvi nemetabolizējas. Svarīgākais metabolisma ceļš (24 % devas) ir acetamīda grupas enzimātiska hidrolīze. Primārā metabolīta ucb L057 veidošanos nenodrošina citohroma P_{450} 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 P_{450} 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 ekskrēcija 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 seansiem 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 klīrens) un šķietamo izkliedes tilpumu. Abus parametrus iespaido arī vecums. Šis efekts ir izteiktāks jaunākiem zīdaiņiem un samazinājās vecumam pieaugot, kļūstot nenozīmīgs 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

Neklīniskie dati neliecina par īpašu bīstamību cilvēkam, ņemot vērā konvencionālo drošības farmakoloģijas, genotoksicitātes un kancerogenitātes iespējamības pētījumu rezultātus. 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 mātīšu fertilitāti vai vairošanos žurkām, lietojot devas līdz 1800 mg/kg/dienā (x 6 maksimālā rekomendētā dienas deva atbilstoši mg/m^2) 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/m^2) 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/m^2).
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/m^2).

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/m^2).

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

<u>Tabletes kodols:</u>
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 kārbiņās 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 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/1/00/146/006
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:

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

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 m^2 var noteikt pēc seruma kreatinīna (mg/dl) raksturlieluma, pusaudžiem, bērniem un zīdaiņiem, lietojot šādu formulu (*Schwartz* formula):

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

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 m^2, 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 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
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 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.

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

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 vienalaikus 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 tikai ierobežoti dati par Keppra monoterapijas iedarbību *in utero* uz bērnu neiroloģisko attīstību. Taču pašreizējie epidemioloģiskie pētījumi (par aptuveni 100 bērniem) neliecina par palielinātu neiroloģiskās attīstības traucējumu vai attīstības aizkavēšanās risku.
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) 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: (≥1/10); bieži: (≥1/100 līdz <1/10); retāk: (≥1/1000 līdz <1/100); reti: (≥1/10 000 līdz <1/1000) un ļoti reti: (<1/10 000).

MedDRA OSK	Biežuma kategorija				
	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti	Ļoti reti
Infekcijas un infestācijas	Nazofaringīts			Infekcija	
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi			Trombocitopēnija, leikopēnija	Pancitopēnija, neitropēnija, agranulocitoze	
Imūnās sistēmas traucējumi				Zāļu izraisītas reakcijas ar eozinofīliju un sistēmiskiem simptomiem (DRESS)[1], paaugstināta jutība (tai skaitā, angioedēma un anafilakse)	

MedDRA OSK	Biežuma kategorija				
	Loti bieži	Bieži	Retāk	Reti	Loti reti
Vielmaiņas un uztures traucējumi		Anoreksija	Ķermeņa masas samazināšanās, ķermeņa masas palielināšanās	Hiponatrēmija	
Psihiskie traucējumi		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)
Nervu sistēmas traucējumi	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)	
Acu bojājumi			Redzes dubultošanās, neskaidra redze		
Ausu un labirinta bojājumi		Reibonis			
Sirds funkcijas traucējumi				Elektrokardiogrammā pagarināts QT	
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības		Klepus			
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi		Sāpes vēderā, caureja, dispepsija, vemšana, slikta dūša		Pankreatīts	

MedDRA OSK	Biežuma kategorija				
	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti	Ļoti reti
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi			Izmainītas aknu proves	Aknu mazspēja, hepatīts	
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi				Akūts nieru bojājums	
Ādas un zemādas audu bojājumi		Izsitumi	Alopēcija, ekzēma, nieze	Toksiska epidermas nekrolīze, Stīvensa–Džonsona sindroms, multiformā eritēma	
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi			Muskuļu vājums, mialģija	Rabdomiolīze un paaugstināts kreatīnfosfokināzes līmenis asinīs(3)	
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā		Astēnija/nogurums			
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas			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 eozinofīliju 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 zīdainis, 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 %), ažitāciju (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 – Ahenbaha 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 neirotransmisiju.
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 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 uznākšanas biezums 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 arstēti 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 dubultaklā, 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).

<u>Pieaugušiem un pusaudžiem</u>

<u>Uzsūkšanās</u>

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.

<u>Izkliede</u>

Nav pieejamas ziņas par izkliedi cilvēka audos.
Ne levetiracetāms, ne tā primārais metabolīts nozīmīgā daudzumā nesaistās ar plazmas olbaltumiem (< 10 %).
Levetiracetāma izkliedes tilpums ir aptuveni 0,5 – 0,7 l/kg, kas ir tuvu kopējam organisma ūdens tilpumam.

<u>Biotransformācija</u>

Levetiracetāms cilvēka organismā ekstensīvi nemetabolizējas. Svarīgākais metabolisma ceļš (24 % devas) ir acetamīda grupas enzimātiska hidrolīze. Primārā metabolīta ucb L057 veidošanos nenodrošina citohroma P_{450} 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 P_{450} 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 ekskrēcija 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 seansiem 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 s masai paaugstinās klīrens) un šķietamo izkliedes tilpumu. Abus parametrus iespaido arī vecums. Šis efekts ir izteiktāks jaunākiem zīdaiņiem un samazinājās vecumam pieaugot, kļūstot nenozīmīgs 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

Neklīniskie dati neliecina par īpašu bīstamību cilvēkam, ņemot vērā konvencionālo drošības farmakoloģijas, genotoksicitātes un kancerogenitātes iespējamības pētījumu rezultātus. 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 mātīšu fertilitāti vai vairošanos žurkām, lietojot devas līdz 1800 mg/kg/dienā (x 6 maksimālā rekomendētā dienas deva atbilstoši mg/m^2) 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 pazeminināšanās, 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/m^2) 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 pazeminināšanos 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/m^2).
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/m^2). 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/m^2).

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 kārbiņās 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 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/1/00/146/014
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

<u>Devas</u>

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:

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

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 m^2 var noteikt pēc seruma kreatinīna (mg/dl) raksturlieluma, pusaudžiem, bērniem un zīdaiņiem, lietojot šādu formulu (*Schwartz* formula):

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

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 m^2, 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 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
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 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.

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 vienalaikus 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 tikai ierobežoti dati par Keppra monoterapijas iedarbību *in utero* uz bērnu neiroloģisko attīstību. Taču pašreizējie epidemioloģiskie pētījumi (par aptuveni 100 bērniem) neliecina par palielinātu neiroloģiskās attīstības traucējumu vai attīstības aizkavēšanās risku.
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: (≥1/10); bieži: (≥1/100 līdz <1/10); retāk: (≥1/1000 līdz <1/100); reti: (≥1/10 000 līdz <1/1000) un ļoti reti: (<1/10 000).

MedDRA OSK	Biežuma kategorija				
	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti	Ļoti reti
Infekcijas un infestācijas	Nazofaringīts			Infekcija	
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi			Trombocitopēnija, leikopēnija	Pancitopēnija, neitropēnija, agranulocitoze	
Imūnās sistēmas traucējumi				Zāļu izraisītas reakcijas ar eozinofīliju un sistēmiskiem simptomiem (DRESS)(1), paaugstināta jutība (tai skaitā, angioedēma un anafilakse)	
Vielmaiņas un uztures traucējumi		Anoreksija	Ķermeņa masas samazināšanās, ķermeņa masas palielināšanās	Hiponatrēmija	
Psihiskie traucējumi		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)
Nervu sistēmas traucējumi	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)	
Acu bojājumi			Redzes dubultošanās, neskaidra redze		

MedDRA OSK	Biežuma kategorija				
	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti	Ļoti reti
Ausu un labirinta bojājumi		Reibonis			
Sirds funkcijas traucējumi				Elektrokardiogrammā pagarināts QT	
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības		Klepus			
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi		Sāpes vēderā, caureja, dispepsija, vemšana, slikta dūša		Pankreatīts	
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi			Izmainītas aknu proves	Aknu mazspēja, hepatīts	
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi				Akūts nieru bojājums	
Ādas un zemādas audu bojājumi		Izsitumi	Alopēcija, ekzēma, nieze	Toksiska epidermas nekrolīze, Stīvensa–Džonsona sindroms, multiformā eritēma	
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi			Muskuļu vājums, mialģija	Rabdomiolīze un paaugstināts kreatīnfosfokināzes līmenis asinīs[3]	
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā		Astēnija/nogurums			
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas			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 eozinofīliju 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 zīdainis, 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 %), ažitāciju (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 – Ahenbaha 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 neirotransmisiju.
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 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 uznākšanas biezums 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 arstēti 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 dubultaklā, 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).

<u>Pieaugušiem un pusaudžiem</u>

<u>Uzsūkšanās</u>

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.

<u>Izkliede</u>

Nav pieejamas ziņas par izkliedi cilvēka audos.
Ne levetiracetāms, ne tā primārais metabolīts nozīmīgā daudzumā nesaistās ar plazmas olbaltumiem (< 10 %).
Levetiracetāma izkliedes 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 enzimātiska hidrolīze. Primārā metabolīta ucb L057 veidošanos nenodrošina citohroma P_{450} 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 P_{450} 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 ekskrēcija 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 seansiem 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 klīrens) un šķietamo izkliedes tilpumu. Abus parametrus iespaido arī vecums. Šis efekts ir izteiktāks jaunākiem zīdaiņiem un samazinājās vecumam pieaugot, kļūstot nenozīmīgs 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

Neklīniskie dati neliecina par īpašu bīstamību cilvēkam, ņemot vērā konvencionālo drošības farmakoloģijas, genotoksicitātes un kancerogenitātes iespējamības pētījumu rezultātus. 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 mātīšu fertilitāti vai vairošanos žurkām, lietojot devas līdz 1800 mg/kg/dienā (x 6 maksimālā rekomendētā dienas deva atbilstoši mg/m^2) 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/m^2) 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/m^2).
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/m^2).

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/m^2).

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 kārbiņās 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 šķidruma.

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 (ĶI) sekojoši:

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

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 m^2 var noteikt pēc seruma kreatinīna (mg/dl) raksturlieluma, pusaudžiem, bērniem un zīdaiņiem, lietojot šādu formulu (*Schwartz* formula):

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

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 m^2, dienas balstdevu ieteicams samazināt par 50 %.

<u>Pediatriskā populācija</u>

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 <u>vecumā no 1 līdz 6 mēnešiem:</u>

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, 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
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 šķidrumu; pacienti, kam ir reti sastopama iedzimta fruktozes nepanesība, nedrīkst lietot šo medikamentu.

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 vienalaikus 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 tikai ierobežoti dati par Keppra monoterapijas iedarbību *in utero* uz bērnu neiroloģisko attīstību. Taču pašreizējie epidemioloģiskie pētījumi (par aptuveni 100 bērniem) neliecina par palielinātu neiroloģiskās attīstības traucējumu vai attīstības aizkavēšanās risku.
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 sarakts 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 (≥1/10); bieži(≥1/100 līdz <1/10); retāk (≥1/1000 līdz <1/100); reti (≥1/10 000 līdz <1/1000) un ļoti reti (< 1/10 000).

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

MedDRA OSK	Biežuma kategorija				
	Loti bieži	Bieži	Retāk	Reti	Loti reti
Psihiskie traucējumi		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]
Nervu sistēmas traucējumi	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]	
Acu bojājumi			Redzes dubultošanās, neskaidra redze		
Ausu un labirinta bojājumi		Reibonis			
Sirds funkcijas traucējumi				Elektrokardiogrammā pagarināts QT	
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības		Klepus			
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi		Sāpes vēderā, caureja, dispepsija, vemšana, slikta dūša		Pankreatīts	
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi			Izmainītas aknu proves	Aknu mazspēja, hepatīts	

MedDRA OSK	Biežuma kategorija				
	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti	Ļoti reti
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi				Akūts nieru bojājums	
Ādas un zemādas audu bojājumi		Izsitumi	Alopēcija, ekzēma, nieze	Toksiska epidermas nekrolīze, Stīvensa–Džonsona sindroms, multiformā eritēma	
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi			Muskuļu vājums, mialģija	Rabdomiolīze un paaugstināts kreatīnfosfokināzes līmenis asinīs[3]	
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā		Astēnija/nogurums			
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas			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 eozinofīliju 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 zīdainis, 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 %), ažitāciju (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 – Ahenbaha 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 neirotransmisiju.
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 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 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 uznākšanas biezums 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 arstēti 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 dubultaklā, 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).

<u>Pieaugušiem un pusaudžiem</u>

<u>Uzsūkšanās</u>

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.

<u>Izkliede</u>

Nav pieejamas ziņas par izkliedi cilvēka audos.
Ne levetiracetāms, ne tā primārais metabolīts nozīmīgā daudzumā nesaistās ar plazmas olbaltumiem (< 10 %).
Levetiracetāma izkliedes tilpums ir aptuveni 0,5 – 0,7 l/kg, kas ir tuvu kopējam organisma ūdens tilpumam.

<u>Biotransformācija</u>

Levetiracetāms cilvēka organismā ekstensīvi nemetabolizējas. Svarīgākais metabolisma ceļš (24 % devas) ir acetamīda grupas enzimātiska hidrolīze. Primārā metabolīta ucb L057 veidošanos nenodrošina citohroma P_{450} 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 P_{450} 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 ekskrēcija 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 seansiem 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 klīrens) un šķietamo izkliedes tilpumu. Abus parametrus iespaido arī vecums. Šis efekts ir izteiktāks jaunākiem zīdaiņiem un samazinājās vecumam pieaugot, kļūstot nenozīmīgs 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

Neklīniskie dati neliecina par īpašu bīstamību cilvēkam, ņemot vērā konvencionālo drošības farmakoloģijas, genotoksicitātes un kancerogenitātes iespējamības pētījumu rezultātus. 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 mātīšu fertilitāti vai vairošanos žurkām, lietojot devas līdz 1800 mg/kg/dienā (x 6 maksimālā rekomendētā dienas deva atbilstoši mg/m^2) 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/m^2) 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/m^2).

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/m^2).

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/m^2).

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 kārbiņā, 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 kārbiņā, 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 kārbiņā, 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. REĢISTRĀCIJAS 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 vaivairāk

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 (ĶI) sekojoši:

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

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 m^2 var noteikt pēc seruma kreatinīna (mg/dl) raksturlieluma, pusaudžiem un bērniem, lietojot šādu formulu (*Schwartz* formula):

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

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 m^2, dienas balstdevu ieteicams samazināt par 50 %.

Pediatriskā 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 novērtētas.
Patrreiz 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 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
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). 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 vienalaikus ārstēti ar abām zālēm.

Perorālie preatapaugļošanās 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.

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 tikai ierobežoti dati par Keppra monoterapijas iedarbību *in utero* uz bērnu neiroloģisko attīstību. Taču pašreizējie epidemioloģiskie pētījumi (par aptuveni 100 bērniem) neliecina par palielinātu neiroloģiskās attīstības traucējumu vai attīstības aizkavēšanās risku.
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 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 (≥1/10); bieži (≥1/100 līdz <1/10); retāk: (≥1/1000 līdz <1/100); reti (≥1/10 000 līdz <1/1000) un ļoti reti (<1/10 000).

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

MedDRA OSK	Biežuma kategorija				
	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti	Ļoti reti
Imūnās sistēmas traucējumi				Zāļu izraisītas reakcijas ar eozinofīliju un sistēmiskiem simptomiem (DRESS)(1), paaugstināta jutība (tai skaitā, angioedēma un anafilakse)	
Vielmaiņas un uztures traucējumi		Anoreksija	Ķermeņa masas samazināšanās, ķermeņa masas palielināšanās	Hiponatrēmija	
Psihiskie traucējumi		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)
Nervu sistēmas traucējumi	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)	
Acu bojājumi			Redzes dubultošanās, neskaidra redze		
Ausu un labirinta bojājumi		Reibonis			
Sirds funkcijas traucējumi				Elektrokardiogrammā pagarināts QT	

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

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 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 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 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.
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 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, 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 arstēti 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 dubultaklā, placebo kontrolētā pētījumā, ar 12 gadus veciem un vecākiem pacientiem, kuri slimo ar mioklonisku juvenīlu epilepsijuar 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

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 bioekvivalenta 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 klīrenss 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.

<u>Pieaugušiem un pusaudžiem</u>

<u>Izkliede</u>

Maksimālā koncentrācija plazmā (C_{max}), kas tika novērota 17 indivīdiem pēc 1500 mg vienreizējas devas ievadīšanas intravenozas infūzijas veidā 15 minūšu laikā, bija 51 ± 19 µg/ml (aritmētiskais vidējais ± standartnovirze).

Nav pieejamas ziņas par izkliedi cilvēka audos.
Ne levetiracetāms, ne tā primārais metabolīts nozīmīgā daudzumā nesaistās ar plazmas olbaltumiem (< 10 %).
Levetiracetāma izkliedes tilpums ir aptuveni 0,5 – 0,7 l/kg, kas ir tuvu kopējam organisma ūdens tilpumam.

<u>Biotransformācija</u>

Levetiracetāms cilvēka organismā ekstensīvi nemetabolizējas. Svarīgākais metabolisma ceļš (24 % devas) ir acetamīda grupas enzimātiska hidrolīze. Primārā metabolīta ucb L057 veidošanos nenodrošina citohroma P_{450} 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 P_{450} 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 ekskrēcija 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 seansiem 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

Neklīniskie dati neliecina par īpašu bīstamību cilvēkam, ņemot vērā konvencionālo drošības farmakoloģijas, genotoksicitātes un kancerogenitātes iespējamības pētījumu rezultātus. 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 mātīšu fertilitāti vai vairošanos žurkām, lietojot devas līdz 1800 mg/kg/dienā (x 6 maksimālā rekomendētā dienas deva atbilstoši mg/m^2) 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/m^2) 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/m^2).
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/m^2).

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/m^2).

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 reizes 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. REĢISTRĀCIJAS 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 atsauces 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

MARĶĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

20, 30, 50, 60, 100, 100 (100 × 1) kārbiņa

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 kārbiņa

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 tabletes (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. 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 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 dzelteno (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 dzelteno (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)

Katra apvalkotā tablete satur 750 mg levetiracetāma.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur saulrieta dzelteno (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 2*00 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

Keppra 100 mg/ml šķīdums iekšķīgai lietošanai
Levetiracetam
Pieaugušajiem 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.

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

Keppra 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.

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

Keppra 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.

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 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/1/00/146/032

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: nātrija acetāts, ledus etiķskābe, nātrija 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.
- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet 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;
  - mioklonisku 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.
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.

3. Kā lietot Keppra

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet 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 pazeminināšanās, 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 pātraukt ārstēšanu ar Keppru, viņš/viņa Jūs informēs kā pakāpeniski pārtraukt lietot Keppru.

Ja Jums vēl rodas kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, vaicājiet 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 leikocītu 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 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 *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 šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kārbiņas 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. Vaicājiet 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, talks, 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)

Kā Keppra izskatās, un tās iepakojuma saturs
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 kārbiņās, 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

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

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

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

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

Eesti
OÜ Medfiles
Tel: +372 730 5415

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

España
UCB Pharma, S.A.
Tel: + 34 / 91 570 34 44

France
UCB Pharma S.A.
Tél: + 33 / (0)1 47 29 44 35

Hrvatska
Medis Adria d.o.o.
Tel: +385 (0) 1 230 34 46

Ireland
UCB (Pharma) Ireland Ltd.
Tel: + 353 / (0)1-46 37 395

Lietuva
OÜ Medfiles
Tel: +370 5 246 16 40

Luxembourg/Luxemburg
UCB Pharma SA/NV
Tél/Tel: + 32 / (0)2 559 92 00

Magyarország
UCB Magyarország Kft.
Tel.: + 36-(1) 391 0060

Malta
Pharmasud Ltd.
Tel: + 356 / 21 37 64 36

Nederland
UCB Pharma B.V.
Tel: + 31 / (0)76-573 11 40

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

Österreich
UCB Pharma GmbH
Tel: + 43 (0)1 291 80 00

Polska
UCB Pharma Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 696 99 20

Portugal
UCB Pharma (Produtos Farmacêuticos), Lda
Tel: + 351 / 21 302 5300

România
UCB Pharma România S.R.L
Tel: + 40 21 300 29 04

Slovenija
Medis, d.o.o.
Tel: + 386 1 589 69 00

Ísland
Vistor hf.
Tel: + 354 535 7000

Italia
UCB Pharma S.p.A.
Tel: + 39 / 02 300 791

Κύπρος
Lifepharma (Z.A.M.) Ltd
Τηλ: + 357 22 34 74 40

Latvija
OÜ Medfiles
Tel: +371 67 370 250

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, vaicājiet 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.
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.

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):

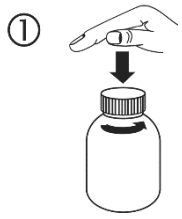
Ķermeņa masa	Sākuma deva: 0,07 ml/kg divas reizes dienā	Maksimālā deva: 0,21 ml/kg divas reizes dienā
4 kg	0,3 ml divas reizes dienā	0,85 ml divas reizes dienā
5 kg	0,35 ml divas reizes dienā	1,05 ml divas reizes dienā
6 kg	0,45 ml divas reizes dienā	1,25 ml divas reizes dienā
7 kg	0,5 ml divas reizes dienā	1,5 ml divas reizes dienā

Lietošanas veids

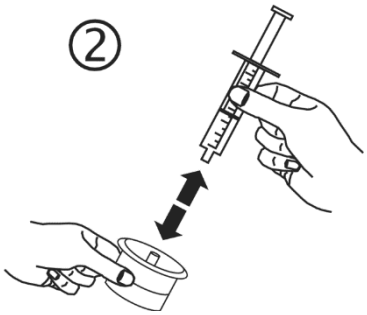
Pēc tam, kad nomērīta pareizā deva ar atbilstošo šļirci, Keppra šķīdumu iekšķīgai lietošanai var atšķaidīt glāzē ūdens vai bērna pudelītē. Keppra var lietot gan kopā ar uzturu, gan bez tā. Pēc iekšķīgas levetiracetāma lietošanas mutē var būt rūgta garša.

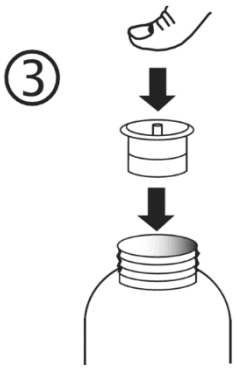
Šļirces lietošanas instrukcija:

- Atvērt pudeli: piespiest vāciņu un griezt to pretēji pulksteņa rādītāja virzienam (1. att.).

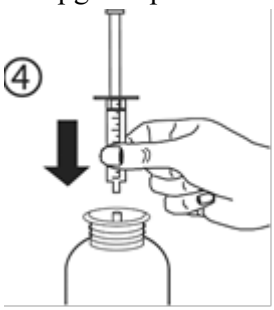


- Lietojot Keppra pirmo reizi, veiciet šādas darbības:
  - Noņemiet adapteru no perorālās šļirces (2. att.).
  - Ievietojiet adapteru pudeles augšpusē (3. att.). Pārliecinieties, lai tas ir labi nostiprināts vietā. Pēc lietošanas adapteris nav jāizņem.

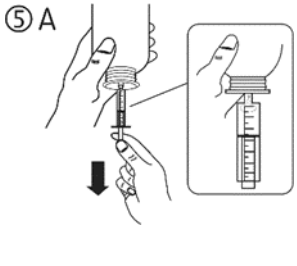


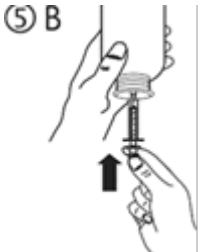


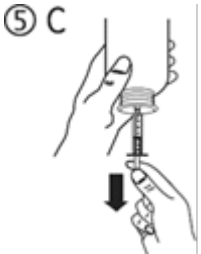
- Katru reizi, kad lietojiet Keppra, veiciet šādas darbības:
  - Ievietojiet perorālo šļirci adaptera atverē (4. att.).
  - Apgriezt pudeli otrādi (5. att.).



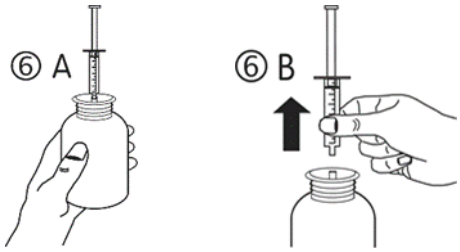
  - Turiet pudeli otrādi vienā rokā un izmantojiet otru roku, lai piepildītu perorālo šļirci.
  - Pavelciet virzuli uz leju, lai iepildītu perorālo šļirci ar nelielu daudzumu šķīduma (5.A attēls).
  - Pēc tam virziet virzuli uz augšu, lai atbrīvotos no iespējamiem gaisa burbuļiem (5. B att.).
  - Pavelciet 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 pārliecinieties, ka virzulis tiek turēts vietā, līdz dozēšanas šļirce tiek atvienota no pudeles.





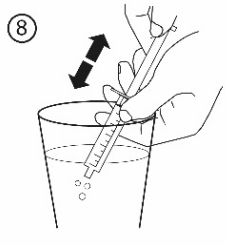


- Apgriezt pudeli atpakaļ (6. A att.). Izņemt šļirci no adaptera (6. B att.).



- 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 pazeminināšanās, 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 pātraukt ārstēšanu ar Keppru, viņš/viņa Jūs informēs kā pakāpeniski pārtraukt lietot Keppru.

Ja Jums vēl rodas kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, vaicājiet 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 leikocītu 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 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 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 šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kārbiņas 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. Vaicājiet 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. Katrs ml satur 100 mg levetiracetāma

Citas sastāvdaļas ir: nātrija citrāts, citronskābes monohidrāts, metilparahidroksibenzoāts (E218), propilparahidroksibenzoāts (E216), amonija glicirizāts, glicerīns (E422), maltīta šķidrums (E965), acesulfāma kālija sāls (E950), vīnogu smaržviela, attīrīts ūdens.

Kā Keppra izskatās, un tās iepakojuma saturs
Keppra 100 mg/ml šķīdums iekšķīgai lietošanai ir dzidrs šķīdums.
300 ml stikla pudele ar Keppra (4 gadus veciem un vecākiem bērniem, pusaudžiem un pieaugušajiem) ir iepakota kartona kārbiņā kopā ar 10 ml šļirci šķīduma 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 kārbiņā kopā ar 5 ml šļirci šķīduma 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 kārbiņā kopā ar 1 ml šļirci šķīduma 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

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

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

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

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

Eesti
OÜ Medfiles
Tel: +372 730 5415

Lietuva
OÜ Medfiles
Tel: +370 5 246 16 40

Luxembourg/Luxemburg
UCB Pharma SA/NV
Tél/Tel: + 32 / (0)2 559 92 00

Magyarország
UCB Magyarország Kft.
Tel.: + 36-(1) 391 0060

Malta
Pharmasud Ltd.
Tel: + 356 / 21 37 64 36

Nederland
UCB Pharma B.V.
Tel: + 31 / (0)76-573 11 40

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

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

España
UCB Pharma, S.A.
Tel: + 34 / 91 570 34 44

France
UCB Pharma S.A.
Tél: + 33 / (0)1 47 29 44 35

Hrvatska
Medis Adria d.o.o.
Tel: +385 (0) 1 230 34 46

Ireland
UCB (Pharma) Ireland Ltd.
Tel: + 353 / (0)1-46 37 395

Ísland
Vistor hf.
Tel: + 354 535 7000

Italia
UCB Pharma S.p.A.
Tel: + 39 / 02 300 791

Κύπρος
Lifepharma (Z.A.M.) Ltd
Τηλ: + 357 22 34 74 40

Latvija
OÜ Medfiles
Tel: +371 67 370 250

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.
- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet 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.
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 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.

Deva 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 masasun 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 pātraukt ārstēšanu ar Keppru, viņš/viņa Jūs informēs kā pakāpeniski atcelt Keppru.

Ja Jums vēl rodas kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, vaicājiet 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 leikocītu 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 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 *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 šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kārbiņas 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: nātrija acetāts, ledus etiķskābe, nātrija 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

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

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

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

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

Eesti
OÜ Medfiles
Tel: +372 730 5415

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

España
UCB Pharma, S.A.
Tel: + 34 / 91 570 34 44

France
UCB Pharma S.A.
Tél: + 33 / (0)1 47 29 44 35

Hrvatska
Medis Adria d.o.o.
Tel: +385 (0) 1 230 34 46

Ireland
UCB (Pharma) Ireland Ltd.
Tel: + 353 / (0)1-46 37 395

Ísland
Vistor hf.
Tel: + 354 535 7000

Italia
UCB Pharma S.p.A.
Tel: + 39 / 02 300 791

Lietuva
OÜ Medfiles
Tel: +370 5 246 16 40

Luxembourg/Luxemburg
UCB Pharma SA/NV
Tél/Tel: + 32 / (0)2 559 92 00

Magyarország
UCB Magyarország Kft.
Tel.: + 36-(1) 391 0060

Malta
Pharmasud Ltd.
Tel: + 356 / 21 37 64 36

Nederland
UCB Pharma B.V.
Tel: + 31 / (0)76-573 11 40

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

Österreich
UCB Pharma GmbH
Tel: + 43 (0)1 291 80 00

Polska
UCB Pharma Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 696 99 20

Portugal
UCB Pharma (Produtos Farmacêuticos), Lda
Tel: + 351 / 21 302 5300

România
UCB Pharma 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

Κύπρος
Lifepharma (Z.A.M.) Ltd
Τηλ: + 357 22 34 74 40

Latvija
OÜ Medfiles
Tel: +371 67 370 250

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.

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 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