

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО

Приложение към
разрешение за употреба №

693/28.03.09



Кратка характеристика на продукта

1. Търговско име на лекарствения продукт

Керрга® 250 mg филм-таблетки

2. Количествен и качествен състав

Всяка филм-таблетка съдържа 250 mg levetiracetam.

За помощните вещества виж т. 6.1.

3. Лекарствена форма

Film-coated tablet (филм-таблетки).

Сини, продълговати с обозначен код "ucb 250" върху едната страна.

4. Клинични данни

4.1. Показания.

Керрга® таблетки 250mg е показана за допълващо лечение на парциални пристъпи с или без вторична генерализация при възрастни и деца над 4 годишна възраст с епилепсия.

4.2. Дозировка и начин на употреба

Филм-таблетките се приемат през устата с достатъчно количество течности, като приема им може да става с или без храна. Дневната доза се назначава като две отделни равни дози.

Възрастни (≥ 18 години) и юноши (12-17 години) над 50 kg и повече

Началната терапевтична доза е 500 mg два пъти дневно. Тази доза може да бъде започната от първия ден на лечението.

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

Пациенти в напреднала възраст (65 години и по-възрастни)

Препоръчва се промяна на дозата при пациенти в напреднала възраст с нарушена бъбречна функция (виж по-долу "Пациенти с бъбречно увреждане").

Деца на възраст от 4 до 11 години и юноши (12-17 години) под 50 kg

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

В зависимост от клиничния отговор и поносимост, дозата може да бъде увеличена до 30mg/kg два пъти дневно. Повишаването или понижаването на дозата до 10mg/kg два пъти дневно може да се прави на всеки две седмици. Необходимо е да се използва най-ниската



ефективна доза.

Дозата при деца с тегло 50 kg или повече е същата както при възрастни.

Лекарят ще препоръча най-подходящата лекарствена форма в зависимост от телесното теглото и дозата.

Препоръчителна дозировка при деца и юноши

| Тегло | Начална доза | Максимална доза |
|----------------------|--------------------------|--------------------------|
| | 10 mg/kg два пъти дневно | 30 mg/kg два пъти дневно |
| 15kg ¹ | 150 mg два пъти дневно | 450 mg два пъти дневно |
| 20kg ² | 200 mg два пъти дневно | 600 mg два пъти дневно |
| 25kg | 250 mg два пъти дневно | 750 mg два пъти дневно |
| От 50kg ² | 500 mg два пъти дневно | 1500 mg два пъти дневно |

(1) При деца с телесно тегло 20 kg или по-малко се препоръчва лечението да започне с Кепра перорален разтвор

(2) Дозата при деца и юноши над 50 kg телесно тегло е като тази при възрастни

Кърмачета и деца под 4 годишна възраст

Данните за употребата на levetiracetam при деца под 4 годишна възраст са недостатъчни.

Пациенти с бъбречно увреждане

В зависимост от бъбречната функция дозата трябва да се индивидуализира. При възрастни пациенти използвайте приложената по-долу таблица за корекция на дозата. За прилагане на тази таблица е необходимо да се знае креатининовия клирънс на пациента, изразен в ml/min (CLcr). CLcr в ml/min може да се определи от серумния креатинин (mg/dl) с помощта на следната формула:

$$CLcr = \frac{[140 - \text{възрастта (години)}] \times \text{теглото (kg)}}{72 \times \text{серумен креатинин (mg/dl)}} \quad (\times 0.85 \text{ при жените})$$

Промяна на дозата при възрастни с нарушена бъбречна функция

| Група | Креатининов клирънс (ml/min) | Доза и честота на прилагане |
|--------------------------------------|------------------------------|----------------------------------|
| Нормална | > 80 | 500 до 1,500 mg 2 пъти дневно |
| Лека | 50-79 | 500 до 1,000 mg 2 пъти дневно |
| Умерена | 30-49 | 250 до 750 mg 2 пъти дневно |
| Тежка | < 30 | 250 до 500 mg 2 пъти дневно |
| Пациенти в краен стадий на нарушение | - | 500 до 1,000 mg веднъж дневно(2) |
| Пациенти на диализа (1) | | |

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

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

Въпреки, че са проведени проучвания само при възрастни пациенти с нарушена бъбречна



функция, при деца с бъбречно увреждане, дозата на levetiracetam трябва да бъде променена (адаптирана) в зависимост от бъбречната функция, тъй като клирънса на levetiracetam е свързан с бъбречната функция.

Пациенти с чернодробно увреждане

При пациенти с лека до умерена степен на чернодробно увреждане не се налага корекция на дозата. При пациенти с тежко чернодробно увреждане стойностите на креатининовия клирънс могат да не дадат реална представа за бъбречната недостатъчност. Следователно при креатининов клирънс < 70 ml/min се препоръчва 50% намаление на дневната поддържаща доза.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към levetiracetam или към други пиролидинови производни, както и към някоя от помощните съставки.

4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки за употреба

Според съвременната клинична практика, ако се налага спиране на лечението с Керрга, то това трябва да става постепенно (например 500 mg два пъти дневно намаляване всеки 2 до 4 седмици при възрастни; при деца – намаляване на дозата с 10mg/kg два пъти дневно, всеки две седмици).

В проучване отразяващо клиничната практика, съпътстващата терапия може да се прекъсне при ограничен брой пациенти, които са се повлияли от levetiracetam допълваща терапия (36 възрастни пациента от 69)

Наличните данни при деца не показват повлияване на растежа и пубертета. Въпреки това не са известни дълготрайни ефекти върху заучаването, интелекта, растежа, ендокринните функции, пубертета и възпроизводствения потенциал.

Нарастване честотата на пристъпите с повече от 25%, е докладвано при 14% от възрастните и децата, лекувани с levetiracetam, докато при групата на плацебо този процент е 26% и 21%, съответно при възрастни и педиатрични пациенти.

Прилагането на Керрга при пациенти с бъбречно увреждане изисква промяна на дозата. При пациенти с тежко нарушение на чернодробната функция е необходима оценка на бъбречната функция преди определяне на дозата (виж т. 4.2).

4.5. Лекарствени и други взаимодействия

Данните от клинични проучвания при възрастни, преди пускане на пазара показват, че Керрга не оказва влияние върху серумните концентрации на съществуващите антиепилептични лекарствени средства (phenytoin, carbamazepine, valproic acid, phenobarbital, lamotrigine, gabapentin, primidone), както и че тези антиепилептични лекарства не влияят върху фармакокинетиката на Керрга.

Както и при официалните фармакокинетични проучвания при възрастни, не съществуват категорични данни относно клинично значими лекарствени взаимодействия при педиатрични пациенти, приемащи до 60mg/kg/дневно. Ретроспективната оценка на



фармакокинетичните взаимодействия при деца и юноши с епилепсия (4 до 17 години), потвърждава, че допълващото лечение с levetiracetam не повлиява равновесните серумни концентрации на едновременно прилаганите carbamazepine и valproate. Подобни данни са установени и по отношение на topiramate и lamotrigine. Въпреки това, данните предполагат, че ензим-индуциращите антиепилептични лекарствени продукти, повишават клирънса на levetiracetam с 22%. Тези данни не са преценени като клинично значими, което от своя страна не налага промяна на дозата.

Установено е, че пробенецид (500 mg четири пъти дневно), блокер на бъбречната тубулна секреция, инхибира реналния клирънс на първичния метаболит, но не и на levetiracetam. Въпреки това концентрацията на този метаболит остава ниска. Очаква се, че други лекарства, отделяни чрез активна тубулна секреция могат също да намалят реналния клирънс на метаболита. Ефекта на levetiracetam върху пробенецид не е проучен, както не е установен и ефекта му върху други активно секретирани лекарства, като NSAIDs, сулфонамиди и метотрексат.

Levetiracetam 1,000 mg дневно не влияе върху фармакокинетиката на оралните контрацептиви (ethinylestradiol and levonorgestrel); ендокринните параметри (лутеинизиращ хормон и прогестерон) не се променят. Levetiracetam 2,000 mg дневно не влияе върху фармакокинетиката на дигоксин и варфарин; протромбиновото време не се променя. Едновременното приемане с дигоксин, орални контрацептиви и варфарин не оказва влияние върху фармакокинетиката на levetiracetam.

Няма данни за влияние на антиацидните средства върху абсорбцията на levetiracetam.

Степента на абсорбция на levetiracetam не се влияе от храната, но е слабо понижена.

Няма данни за взаимодействие на levetiracetam с алкохол.

4.6. Бременност и кърмене

Няма данни за употребата на Керрга при бременни жени. Изследванията при животни показват репродуктивна токсичност (виж т. 5.3). Не е ясен потенциалния риск при хора. Керрга не трябва да се прилага на бременни жени освен в случаите на абсолютна необходимост. Прекъсването на антиепилептичното лечение може да доведе до влошаване на заболяването, както и да причини увреждане на майката и плода.

Levetiracetam се отделя в кърмата. Не се препоръчва кърмене.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания относно ефекта върху способността за шофиране и работа с машини. Поради възможна различна индивидуална чувствителност при някои пациенти, в началото на лечението или при последващо увеличаване на дозата, може да се появи сънливост или други симптоми от страна на централната нервна система. Ето защо е необходимо внимание при пациенти, извършващи определени задачи, като шофиране или работа с машини.



4.8. Нежелани лекарствени реакции

Обобщените данни за безопасност от клинични проучвания показват, че при 46,4% от пациентите приемащи Керрга и 42,2% от плацебо групата са се проявили нежелани лекарствени реакции, като процента на сериозните нежелани лекарствени реакции е съответно 2,4% и 2,0%. Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции са били сънливост, астения и замаяност. Обобщените анализи относно безопасността не показват ясна дозова зависимост, но появата и тежестта на нежеланите ефекти от страна на централната нервна система намаляват с времето.

Проведените в педиатрията проучвания (при деца на възраст от 4 до 16 години) показват, че 55.4% и 40.2% от педиатричните пациенти са имали нежелани ефекти при приема съответно на Керрга или плацебо, като 0.0% и 1.0% от педиатричните пациенти са имали тежки нежелани ефекти при приема съответно на Керрга или плацебо. Най-често докладваните нежелани ефекти при децата са сомнолентност, враждебност, нервност, емоционална лабилност, тревожност, анорексия, астения и главоболие. Данните за безопасност при педиатрични пациенти са подобни на тези при възрастни, с изключение на поведенческите и психични странични реакции, които са по-редки при деца сравнение с възрастни (38,6% спрямо 18,6%) Профила на безопасност на levetiracetam при децата е подобен на този при възрастните.

Проявените нежелани лекарствени реакции при клинични изпитвания (при възрастни и деца) или от пост-маркетингов опит са изброени по System Organ Class и по честота. При клиничните проучвания честота е дефинирана както следва: много чести > 10% , чести > 1% - 10%, нечести > 0,1% - 1%, редки 0,01% - 0,1%, много редки < 0,01%, включващи изолирани случаи. Данните от пост-маркетинговия опит са недостатъчни, за да подкрепят оценката за честота им в третираната популация.

- Общи нарушения
много често: астения
- Нарушения на нервна система:
много често: сомнолентност
чести: амнезия, атаксия, конвулсии, замаяност, главоболие, хиперкинезия, тремор
- Психични нарушения:
чести: тревожност, депресия, емоционална нестабилност, враждебност, безсъние, нервност, личностни нарушения, анормално мислене
пост-маркетинговия опит: необичайно поведение, агресивност, гняв, безпокойство, объркване, халюцинации, раздразнителност, психотично нарушение, самоубийство, опит за самоубийство, идея за самоубийство.
Стомашно-чревни нарушения
чести: диария, диспепсия, гадене, повръщане

Метаболитни и хранителни нарушения
чести: анорексия. Рискът от анорексия е по-висок, когато е прилаган и topiramate с levetiracetam

Ушни и нарушения на лабиринтното тяло
чести: вертиго



Очни нарушения
чести: диплопия

Наранявания, отравяния и усложнения
чести: случайно нараняване

Инфекции и инфестации
чести: инфекции

Респираторни, торакални и медиастинални нарушения
чести: усилена кашлица

Нарушения в областта на кожата и подкожната тъкан
чести : обрив
пост-маркетингов опит: алопеция, в повечето случаи се наблюдава възстановяване след спиране на лечението

Нарушения на кръвна и лимфна система
пост-маркетингов опит: левкопения, неутропения, панцитопения, тромбоцитопения

4.9. Предозиране

Симптоми

Сомнолентност, ажитираност, агресия, потиснато ниво на съзнанието, потискане на дишането и кома са били наблюдавани при предозиране на Кепра

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

5. Фармакологични данни

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антиепилептик, АТС код: N03AX14.

Активната съставка levetiracetam е пирролидиново производно (S-енантиомер на α -ethyl-2-охо-1-пугоlidine acetamide), химически нямащо връзка със съществуващите антиепилептични средства.

Механизъм на действие

Механизмът на действие на levetiracetam все още не е напълно изяснен, но той явно се отличава от механизмите на действие на останалите съвременни антиепилептични лекарствени продукти. In vitro и in vivo експериментите предполагат, че levetiracetam не променя основните характеристики на клетката, както и нормалната невротрансмисия. In vitro проучванията показват, че levetiracetam въздейства върху намиращите се в невроните нива на Ca^{2+} , чрез частично инхибиране на преминаването на калциевите йони през така наречените N-тупе калциеви каналчета, както и чрез редуциране освобождаването на Ca^{2+}



от интраневроналните депа. В допълнение на това, той частично възстановява понижения приток през GABA- и глициновите рецептори, индуциран от цинка и β -карболините. Освен това, в ин витро проучвания, levetiracetam е показал свързване със специфични места в мозъчната тъкан на гризачи. Това място на свързване е намиращия се в синаптичните мехурчета протеин 2A, за който се смята, че участва в сливането на мехурчетата и невротрансмитерната екзоцитоза. Levetiracetam и неговите аналози показват явен афинитет към свързване с намиращия се в синаптичните мехурчета протеин 2A, което от своя страна корелира с тяхната антиепилептична активност (мощ) при аудиогенни модели на епилепсия при мишки. Тези резултати предполагат, че взаимодействието между levetiracetam и намиращия се в синаптичните мехурчета протеин 2A, явно подпомага антиепилептичния механизъм на действие на лекарствения продукт.

Фармакодинамични ефекти

Levetiracetam предпазва от парциални и първично генерализирани припадъци при широк кръг животински модели без да има про-конвулсивен ефект. Първичния метаболит е неактивен. При хора активността по отношение както на парциалните така и на генерализираните епилептични състояния (епилептиформен/фотопароксизмален отговор) потвърждава широкия предклиничен фармакологичен спектър.

5.2. Фармакокинетични свойства

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

Поради пълната и линейна абсорбция, плазмените нива могат да бъдат предвидени в зависимост от оралната доза levetiracetam проявени като mg/kg телесна маса. Ето защо не е необходимо мониториране на плазмените нива на levetiracetam.

Установена е значителна корелация между слюнчената и плазмена концентрация при възрастни и деца (съотношението слюнка/плазма по отношение на концентрацията варира от 1 до 1.6 при пероралната таблетна форма, 4 часа след дозиране с пероралния разтвор).

Възрастни и юноши

Абсорбция

Levetiracetam се абсорбира бързо след орално приложение. Абсолютната орална бионаличност е близка до 100%. Пикови плазмени концентрации (C_{max}) се достигат 1,3 часа след приема. Steady-state се достига след два дни при схема на приемане 2 пъти дневно. Пиковите концентрации (C_{max}) са 31 $\mu\text{g/ml}$ след единична доза 1,000 mg и съответно 43 $\mu\text{g/ml}$ след многократно прилагане на 1,000 mg два пъти дневно. Степента на абсорбция не е дозово зависима и не се влияе от храната.

Разпределение

Няма данни за тъканното разпределение при хора.

Нито levetiracetam, нито неговия първичен метаболит се свързват в значителна степен с



плазмените протеини (< 10%). Обема на разпределение на levetiracetam е приблизително 0.5 до 0.7 l/kg, което е близо до общия воден обем на организма.

Биотрансформация

При хора Levetiracetam не се метаболизира в голяма степен. Главния път на метаболизъм (24% от дозата) е ензимна хидролиза на ацетамидната група. Образоването на първичния метаболит *isb* L057 не се подпомага от чернодробните цитохром P450 изоформи. Хидролизата на ацетамидната група е установена в голям брой тъкани включително кръвни клетки. Метаболитът *isb* L057 е фармакологично неактивен.

Установени са също и два второстепенни метаболита. Единият се получава от хидроксилирането (1.6% от дозата), а другият от отварянето (0.9% от дозата) на пиролидоновия пръстен. Останалите неидентифицирани компоненти са само 0.6% от дозата.

In vivo не е установена вътрешна конверсия на енантиомерите както на levetiracetam, така и на неговия първичен метаболит.

In vitro levetiracetam и неговия първичен метаболит не инхибират изоформите на главния човешки чернодробен комплекс цитохром P450 (CYP3A4, 2A6, 2C8/9/10, 2C19, 2D6, 2E1 и 1A2), глюкоронил трансферазата (UGT1*6, UGT1*1 и UGT [p16.2]) и епоксид хидроксилазната активност. В допълнение levetiracetam не въздейства *in vitro* върху глюкоронирането на валпроевата киселина.

Върху култури от човешки хепатоците levetiracetam не води до ензимна индукция. Следователно взаимодействие на Керрга с други субстанции или обратно не се очаква.

Елиминиране

Плазменото време на елиминационен полуживот при възрастни е 7 ± 1 часа и не варира в зависимост от дозата, пътя и многократния прием. Средния общ телесен клирънс е 0.96 ml/min/kg.

Главният път на елиминиране е чрез урината и възлиза на 95% от дозата (приблизително 93% от приетата доза се отделят в рамките на 48 часа). Отделянето чрез изпражненията е само 0.3% от дозата.

Отделянето на кумулирания в урината levetiracetam и неговия първичен метаболит е съответно 66% и 24% през първите 48 часа.

Реналния клирънс на levetiracetam и *isb* L057 е съответно 0.6 и 4.2 ml/min/kg и показва, че levetiracetam се отделя чрез гломерулна филтрация с последваща тубулна реабсорбция, а първичния метаболит също се отделя чрез тубулна секреция в допълнение на гломерулната филтрация.

Отделянето на levetiracetam корелира с креатининовия клиранс.

Пациенти в напреднала възраст

При пациенти в напреднала възраст времето на полуелиминиране е увеличено с около 40% (10 до 11 часа). Това е свързано с намаляване на бъбречната функция при тази популация (виж т. 4.2).



Деца (4 до 12 години)

След приемане на единична доза (20 mg/kg) от деца с епилепсия (6-12 години), времето на полуживот на levetiracetam е 6.0 часа. Общият аперентен телесен клирънс, адаптиран към теглото, е приблизително с 30% по-висок от този на възрастни с епилепсия.

След многократно перорално приложение (20 до 60mg/kg/дневно) при деца с епилепсия (4-12години), levetiracetam се абсорбира бързо. Пикови плазмени концентрации се достигат 0.5 до 1 час след приема. Наблюдавано е линейно и пропорционално на дозата повишаване за пиковите плазмени концентрации и площта под кривата. Елиминационният полуживот е около 5 часа. Отчетеният телесен клирънс е 1.1 ml/min/kg.

Кърмачета и деца (от 1 месец до 4 години)

След приложението на единична доза (20mg/kg) 10% перорален разтвор при деца с епилепсия (от 1 месец до 4 години), levetiracetam се абсорбира бързо, като пикови плазмени концентрации се достигат 1 час след приема. Фармакокинетичните резултати показват, че елиминационният полуживот е по-кратък (5.3 часа), в сравнение с този при възрастни (7.2 часа), а явният телесен клирънс е по-бърз (1.5 ml/min/kg), в сравнение с този при възрастни (0.96 ml/min/kg).

Бъбречно увреждане

Общият аперентен телесен клирънс на levetiracetam и неговия първичен метаболит корелира с креатининовия клирънс. Ето защо се препоръчва корекция на поддържащата дневна доза на Керрга на базата на креатининовия клирънс при пациенти с умерено до тежко бъбречно увреждане (виж т. 4.2).

При възрастни в краен стадии на бъбречно увреждане с анурия, елиминационния полуживот е приблизително 25 и 3.1 часа съответно през интер- и интрадиализния период. По време на обичайната 4-ри часова диализна процедура се отделят 51% от levetiracetam.

Чернодробно увреждане

При пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане не се наблюдава значителна промяна в клирънса на levetiracetam. При повечето пациенти с тежко чернодробно увреждане клирънса на levetiracetam е намален с повече от 50% поради съпътстващо бъбречно увреждане (виж т. 4.2).

5.3. Предклинични данни за безопасност

Предклиничните данни за безопасност на базата на общоприетите изследвания върху фармакологията, генотоксичността и канцерогенността, не показват извънреден риск при човека.

Въпреки липсата на доказателства за канцерогенност, потенциалната канцерогенност не е била напълно оценена поради някои недостатъци при провеждане на проучванията. Нежелани лекарствени реакции, които не са наблюдавани по време на клиничните проучвания, но установени при плъхове и в по-малка степен при мишки, при нива на прилагане подобни на тези при човека и с важно клинично значение са чернодробни промени, показващи признаци на адаптиране като нарастване на теглото и



центрилобуларна хипертрофия, мастна инфилтрация и увеличаване на чернодробните ензими в плазмата.

В проучвания върху репродуктивната токсичност при плъхове, levetiracetam води до поява на токсичност (нарастване на скелетни изменения/малки аномалии, забавяне на развитието, увеличаване на смъртността при малки кученца) при нива на прилагане сходни или по-високи от тези при човека. При зайци е наблюдаван ефект върху плода (ембрионална смърт, увеличаване на скелетните аномалии и нарастване на малформациите) при наличие на токсичност за майката. При зайците нивата на прилагане, при които не е наблюдаван ефект са около 4 до 5 пъти от тези при човека.

Неонаталните и ювенилни проучвания при животни (плъхове и кучета) не показват нежелани ефекти по отношение на стандартното развитие или съзряване при дози до 1800 mg/kg/дневно, отговарящи на 30 пъти по-високи от максималните препоръчителни дози при човека.

6. Фармацевтични данни

6.1 Списък на помощните вещества и техните количества

Сърцевина:

Sodium croscarmellosa

Macrogol 6000

colloidal anhydrous silica,

magnesium stearate

Филмово покритие Opadry 85F20694 :

Polyvinyl alcohol-part.hydrolyzed

macrogol 3350

titanium dioxide (E 171)

talc

indigo carmine aluminium lake (E 132).

6.2. Физико-химични несъвместимости

Няма данни.

6.3. Срок на годност

3 години

6.4. Специални условия на съхранение

Не се изискват специални условия на съхранение

6.5. Данни за опаковката

Керра 250 mg филм-таблетки са опаковани в алуминиево/PVC блистери, поставени в картонени кутии, съдържащи 30, и 60 филм-таблетки.

6.6. Препоръки при употреба



Няма специални препоръки.

7. Име и адрес на притежателя на разрешението за употреба

UCB S.A.
Allee de la Recherche, 60
B-1070 Bruxelles
Belgium

8. Регистрационен номер

№ 20020489/14.06.02

9. Дата на първо разрешаване за употреба на лекарствения продукт

14.06.2002

10. Дата на (частична) актуализация на текста

13.09.2005

