

309/19-12-06 *Милан***1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Керрга 100 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки ml съдържа 100 mg леветирацетам (levetiracetam).

Един флакон по 5 ml съдържа 500 mg леветирацетам.

За пълния състав на помощните вещества виж точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Концентрат за инфузионен разтвор

Керрга концентрат е прозрачен, безцветен, стерилен разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**4.1 Терапевтични показания**

Керрга е показана за монотерапия при лечение на парциални пристъпи с или без вторична генерализация при пациенти над 16 годишна възраст с новодиагностицирана епилепсия.

Керрга е показана за допълващо лечение на:

- парциални пристъпи с или без вторична генерализация при възрастни и деца над 4 годишна възраст с епилепсия.
- миоклонични пристъпи при възрастни и юноши над 12 годишна възраст с ювенилна миоклонична епилепсия.

Керрга концентрат е алтернатива за пациентите когато пероралното приложение е временно невъзможно.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Начина на приложение на Керрга в началото на лечението може да е както интравенозно, така и орално.

Преминаването от орално към интравенозно приложение си извършва директно, без титриране.

Общата дневна доза и честотата на приложение трябва да се запази.

Керрга концентрат се прилага само интравенозно, като определената доза трябва да се разтвори в минимум 100 ml съвместим разтворител и да се приложи интравенозно като 15-минутна инфузия (виж т.б.б).

Няма достатъчно данни за интравенозното приложение на леветирацетам за период по-продължителен от 4 дни.

- Монотерапия

Възрастни и юноши над 16 годишна възраст

Препоръчително е началната доза да е 250 mg два пъти дневно, която след две седмици да се повиши до 500 mg два пъти дневно. След това дозата може да се повишава с по 250 mg два пъти дневно на всеки две седмици в зависимост от клиничния отговор. Максималната доза е 1500 mg два пъти дневно.



- Допълващо лечение

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

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

В зависимост от клиничния отговор и поносимост дневната доза може да се увеличи до 1500 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) с тегло 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 30 mg/kg два пъти дневно. Повишаването или понижаването на дозата с 10 mg/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 трябва да препоръча най-подходящата лекарствена форма в зависимост от теглото и дозата.

Препоръчителна доза при деца и юноши

Тегло	Начална доза 10 mg/kg два пъти дневно	Максимална доза 30 mg/kg два пъти дневно
15 kg ⁽¹⁾	150 mg два пъти дневно	450 mg два пъти дневно
20 kg ⁽¹⁾	200 mg два пъти дневно	600 mg два пъти дневно
25 kg	250 mg два пъти дневно	750 mg два пъти дневно
над 50 kg ⁽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 Керрга 100 mg/ml перорален разтвор

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

Един флакон 5 ml Керрга концентрат съдържа 500 mg леветирацетам (отговарящи на 100 mg/ml).

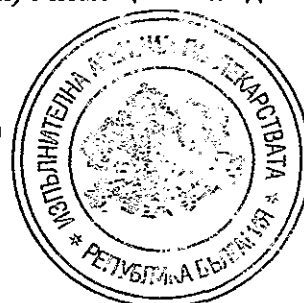
Новородени и деца под 4 годишна възраст

Керрга не трябва да се прилага на деца под 4 годишна възраст, тъй като данните за безопасност и ефикасност са недостатъчни (виж т. 5.2).

Пациенти с бъбречно увреждане

Дневната доза трябва да се индивидуализира в зависимост от бъбречната функция. При възрастни е необходимо използването на 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 (CL_{cr}). CL_{cr} в ml/min може да се определи от серумния креатинин (mg/dl) с помощта на следната формула:

$$CL_{cr} = \frac{[140 - \text{възрастта (години)}] \times \text{теглото (kg)}}{72 \times \text{серумен креатинин (mg/dl)}} \quad (\times 0,85 \text{ при жени})$$



Промяна на дозата при възрастни с нарушена бъбречна функция

Група	Креатининов клирънс (ml/min)	Доза и честота на прилагане
Нормална	> 80	500 до 1500 mg два пъти дневно
Лека	50-79	500 до 1000 mg два пъти дневно
Умерена	30-49	250 до 750 mg два пъти дневно
Тежка	< 30	250 до 500 mg два пъти дневно
Пациенти в краен стадий на бъбречно нарушение	-	500 до 1000 mg веднъж дневно(2)
Пациенти на диализа (1)		

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

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

При деца с бъбречни увреждания, трябва да се коригира въз основа на бъбречната функция, тъй като клирънса е свързан с бъбречната функция. Препоръката се основава на проучване при възрастни с бъбречни увреждания.

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 дават реална представа за бъбречната недостатъчност. По тази причина при креатининов клирънс < 70 ml/min се препоръчва 50% намаление на дневната поддържаща доза.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към леветирацетам или към други пиролидонови производни, както и към някое от помощните вещества.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

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

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

Наличните данни при деца не показват повлияване на растежа и пубертета. Въпреки това не са известни дълготрайните 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 с парциални пристъпи, лекувани с леветирацетам, докато при групата на плацебо този процент е 26% и 21%, съответно при възрастни и педиатрични пациенти.

Прилагането на Керпра 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).

Всеки флакон от лекарствения продукт съдържа 0,313 mmol (7,196 mg) натрий. Това трябва да се вземе в предвид при пациенти на диета с контролиран прием на натрий.



4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Данните от клинични проучвания при възрастни преди пускането в продажба показват, че Керрга не оказва влияние върху серумните концентрации на съществуващите антиепилептични лекарствени средства (фенитоин, карбамазепин, валпроева киселина, фенобарбитал, ламотрижин, габапентин, примидон), както и че тези антиепилептични лекарства не влияят върху фармакокинетиката на Керрга.

Не съществуват категорични данни за клинично значими лекарствени взаимодействия както при възрастни, така и при педиатрични пациенти, приемащи до 60 mg/kg/дневно леветирацетам. Ретроспективната оценка на фармакокинетичните взаимодействия при деца и юноши с епилепсия (4 до 17 години), потвърждава, че допълващото лечение с леветирацетам не повлиява равновесните серумни концентрации на едновременно прилаганите карбамазепин и валпроат. Въпреки това, данните предполагат, че ензим-индуциращите антиепилептични лекарствени продукти, повишават клирънса на леветирацетам с 22%. Не се налага промяна на дозата.

Установено е, че пробенецид (500 mg четири пъти дневно), блокатор на бъбречната тубулна секреция, инхибира реналния клирънс на първичния метаболит, но не и на леветирацетам. 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 леветирацетам върху пробенецид не е проучен, както не е установен и ефекта му върху други активно секретирани лекарства, като НСПВЛ, сулфонамиди и метотрексат.

Леветирацетам 1000 mg дневно не влияе върху фармакокинетиката на оралните контрацептиви (етинилестрадиол и левоноргестрел); ендокринните параметри (лутеинизиращ хормон и прогестерон) не се променят. Леветирацетам 2000 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 леветирацетам.

Няма данни за взаимодействие на леветирацетам с алкохол.

4.6 Бременност и кърмене

Няма достатъчно данни за употребата на Керрга при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (виж т. 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен. 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.

Леветирацетам се отделя в кърмата, затова не се препоръчва кърмене при употребата му.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма проучвания за ефектите 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. Пациентите трябва да бъдат предупредени да не използват каквато и да е техника или машини докато не установят, че възможността им за това не се е повлияла.

4.8 Нежелани лекарствени реакции



Нежеланите лекарствени реакции в резултат на интравенозното приложение на Керрга са идентични на тези от пероралното приложение. Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции са замаяност, сънливост, главоболие и постурална замаяност. Тъй като няма достатъчно данни за интравенозното приложение на Керрга, но е доказана биоеквивалентност между продуктите за интравенозно и перорално приложение, данните за безопасност за интравенозното приложение са на базата на пероралното приложение.

При монотерапия в 49,8 % от случаите се наблюдава поне една нежелана лекарствена реакция. Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции са умора и сънливост.

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 сънливост, астения и замаяност. Обобщените анализи относно безопасността не показват ясна дозова зависимост, но появата и тежестта на нежелани лекарствени реакции от страна на централната нервна система намаляват с времето.

Проведените в педиатрията проучвания (при деца на възраст от 4 до 16 години) с парциални пристъпи, показват, че 55,4% и 40,2% от педиатричните пациенти са имали нежелани лекарствени реакции при приема съответно на Керрга или плацебо, като 0,0% и 1,0% от педиатричните пациенти са имали тежки нежелани лекарствени реакции при приема съответно на Керрга или плацебо. Най-често докладваните нежелани лекарствени реакции 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 леветирацетам при децата е подобен на този при възрастните.

Проведените проучвания при възрастни и юноши (от 12 до 65 години) с миоклонични пристъпи, показват, че 33,3% от пациентите приемащи Керрга и съответно 30,0% от пациентите приемащи плацебо са имали нежелани лекарствени реакции свързани с лечението. Най-често докладваните нежелани лекарствени реакции са главоболие и сомнолентност. Честотата на появата на нежеланите лекарствени реакции при пациенти с миоклонични пристъпи е по-ниска отколкото е при възрастни пациенти с парциални пристъпи (33,3% спрямо 46,4%).

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 ($\geq 1/10$), чести ($> 1/100$, $< 1/10$), нечести ($> 1/1000$, $\leq 1/100$), редки ($> 1/10000$, $\leq 1/1000$), много редки ($\leq 1/10000$), включващи отделни съобщения. Данните от пост-маркетинговия опит са недостатъчни, за да подкрепят оценката за честота им в третираната популация.

- Общи нарушения

много чести: астения, умора

- Нарушения на нервна система:

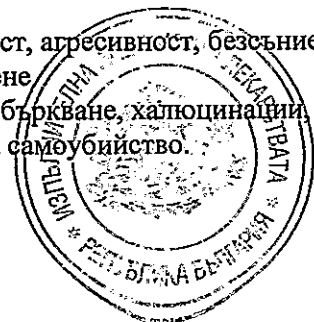
много чести: сомнолентност

чести: амнезия, атаксия, конвулсии, замаяност, главоболие, хиперкинезия, тремор, нарушения в равновесието, нарушение на вниманието, проблеми с паметта

- Психични нарушения:

чести: тревожност, депресия, емоционална нестабилност, враждебност, агресивност, безсъние, нервност, раздразнителност, личностни нарушения, аномално мислене

пост-маркетингов опит: необичайно поведение, гняв, безпокойство, обръкване, халюцинации, психотично нарушение, самоубийство, опит за самоубийство, идея за самоубийство.



- **Стомашно-чревни нарушения**
чести: болки в корема, диария, диспепсия, гадене, повръщане
- **Нарушения на метаболизма и храненето**
чести: анорексия, повишаване на теллото.
Рискът от анорексия е по-висок, когато е прилаган и топирамат с леветирацетам
- **Нарушения на ухото и лабиринта**
чести: вертиго
- **Нарушения на очите**
чести: диплопия, замъглено зрение
- **Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан**
чести: мналгия
- **Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции**
чести: случайно нараняване
- **Инфекции и инфестации**
чести: инфекции, назофарингити
- **Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения**
чести: усилена кашлица
- **Нарушения на кожата и подкожната тъкан**
чести : обрив, екзема, прурит
пост-маркетингов опит: алопеция, в повечето случаи се наблюдава възстановяване след спиране на лечението
- **Нарушения на кръвоносната и лимфна системи**
чести: тромбоцитопения
пост-маркетингов опит: левкопения, неутропения, панцитопения

4.9 Предозиране

Симптоми

Сомнолентност, тревожност, агресия, потиснато ниво на съзнанието, потискане на дишането и кома са били наблюдавани при предозиране на Керрга.

Мерки при предозиране

Няма специфичен антидот на леветирацетам. Лечението при предозиране е симптоматично и може да включва хемодиализа. Ефекта на отделяне при диализа е 60% за леветирацетам и 74% за първичния метаболит.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антиепилептично лекарство, АТС код: N03AX14.
Активното вещество леветирацетам е пиридиново производно (S-енантиомер на α -ethyl-2-oxo-1-pyrrolidine acetamide), химически нямащо връзка със съществуващите антиепилептични средства.



Механизъм на действие

Механизмът на действие на леветирацетам 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 опитите показват, че леветирацетам не променя основните характеристики на клетката, както и нормалната невротрансмисия.

In vitro проучвания показват, че леветирацетам въздейства върху интраневронните нива на Ca^{2+} чрез частично инхибиране на N-тип Ca^{2+} каналчета, както и чрез редуциране освобождаването на Ca^{2+} от интраневронните депа. В допълнение, той частично преустановява ограниченията в GABA- и глицин-зависимите каналчета, индуцирани от цинк и β -карболини. Нещо повече, в in vitro проучвания, леветирацетам демонстрира свързване към специфични места в мозъчната тъкан на гризачи. Това място на свързване е намиращия се в синаптичните везикули протеин 2A, за който се смята, че участва в везикулната фузия и невротрансмитерната екзоцитоза. Леветирацетам и неговите аналози показват изявен афинитет към свързване с намиращия се в синаптичните везикули протеин 2A, което от своя страна е във връзка с тяхното действие срещу пристъпите в аудиогенни модели на епилепсия при мишки. Тези резултати предполагат, че взаимодействието между леветирацетам и намиращия се в синаптичните везикули протеин 2A подпомага антиепилептичния механизъм на действие на лекарствения продукт.

Фармакодинамични ефекти

Леветирацетам предпазва от парциални и първично генерализирани 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 (епилептиформено освобождаване /фотопароксизмален отговор) потвърждава широкия предклиничен фармакологичен спектър.

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетичният профил е определен след орална употреба. Единична доза от 1500 mg леветирацетам, разтворен в 100 ml съвместим разтворител и приложен интравенозно като 15-минутна инфузия е биоеквивалентен на 1500 mg леветирацетам след перорално приложение, приложени като 3 таблетки по 500 mg.

Изследвано е интравенозното приложение на доза от 4000 mg разтворена в 100 ml 0,9% разтвор на натриев хлорид, приложена за 15 минути и доза от 2500 mg разтворена в 100 ml 0,9% разтвор на натриев хлорид, приложена за 5 минути. Фармакокинетичният профил и профила на безопасността не повлияват безопасността.

Леветирацетам има висока степен на разтворимост и разпределение. Фармакокинетичният му профил е линеен с ниска интра-индивидуална и интер-индивидуална вариабилност. Няма промяна в клирънса след многократно приложение. Времево независимия фармакокинетичен профил на леветирацетам е потвърден при 1500 mg интравенозна инфузия при 4 дневна употреба на 2 равни дози.

Няма данни за съществена вариабилност по отношение на пола, расата и циркадният ритъм. Фармакокинетичният профил е сравним при здрави доброволци и пациенти с епилепсия.

Възрастни и юноши

Разпределение

Пиковата плазмена концентрация (C_{max}) наблюдавана при 17 индивида след еднократно приложение на 1500 mg влята за 15 минути е $51 \pm 19 \mu\text{g/ml}$ (средна аритметична стойност \pm стандартното отклонение).



Няма данни за тъканното разпределение при хора.

Нито леветирацетам, нито неговия първичен метаболит се свързват в значителна степен с плазмените протеини (< 10%). Обема на разпределение на леветирацетам е приблизително 0,5 до 0,7 l/kg, което е близо до общия воден обем на организма.

Биотрансформация

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

Установени са също и два второстепенни метаболита. Единият се получава от хидроксилирането (1,6% от дозата), а другият от отварянето на пиролидоновия пръстен (0,9% от дозата). Останалите неидентифицирани компоненти са само 0,6% от дозата.

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

In vitro леветирацетам и неговия първичен метаболит не инхибират изоформите на главния чернодробен комплекс у хората - цитохром P₄₅₀ (CYP3A4, 2A6, 2C8/9/10, 2C19, 2D6, 2E1 и 1A2), глюкоронил трансферазата (UGT1*6, UGT1*1 и UGT [pl6.2]) и епоксид хидроксилазната активност. В допълнение, леветирацетам не въздейства *in vitro* върху глюкоронирането на валпроевата киселина.

В култури от човешки хепатоцити леветирацетам не води до ензимна индукция. Затова малко вероятно е взаимодействие на Керрга с други вещества.

Елиминиране

Плазмения 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.

Кумулативната екскреция чрез урината на леветирацетам и неговия първичен метаболит е съответно 66% и 24% през първите 48 часа.

Реналния клирънс на леветирацетам и *ucb* L057 е съответно 0,6 и 4,2 ml/min/kg и показва, че леветирацетам се отделя чрез гломерулна филтрация с последваща тубулна реабсорбция, и че първичния метаболит също се отделя чрез тубулна секреция в допълнение на гломерулната филтрация.

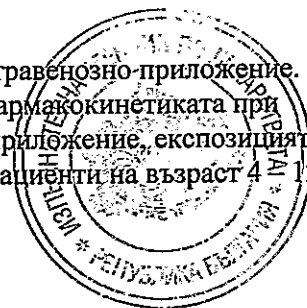
Отделянето на леветирацетам корелира с креатининовия клирънс.

Пациенти в напреднала възраст

При пациенти в напреднала възраст времето на полуживот 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)

Не е проучена фармакокинетиката при педиатрични пациенти след интравенозно приложение. Основавайки се на фармакокинетичните свойства на леветирацетам, фармакокинетиката при възрастни след интравенозно приложение и при деца след перорално приложение, експозицията (AUC) на леветирацетам се очаква да бъде подобна при педиатрични пациенти на възраст 4 до 12 години след интравенозно и перорално приложение.



След приемане на еднократна доза (20 mg/kg) от деца (6-12 години) с епилепсия, полуживота на леветирацетам е 6,0 часа. Аперентния телесен корегиран към теглото клирънс е приблизително с 30% по-висок от този на възрастни с епилепсия.

След многократно перорално приложение (20 до 60 mg/kg/дневно) при деца с епилепсия (4-12 години), леветирацетам се абсорбира бързо. Пикови плазмени концентрации 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. Аперентния телесен клирънс е 1,1 ml/min/kg.

Бъбречно увреждане

Аперентния телесен клирънс на леветирацетам 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 пациенти в краен стадий 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 фракционно се отделят 51% от леветирацетам.

Чернодробно увреждане

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

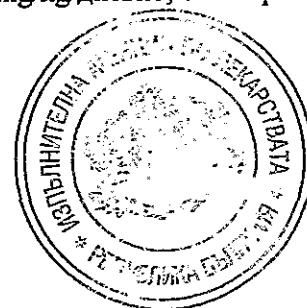
5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклиничните данни, съгласно общоприетите изследвания на безопасността, фармакологията, генотоксичността и канцерогенността, не показват извънреден риск при човека.

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 отношение към клиничната употреба, са чернодробните промени, показващи адаптивния отговор, като нарастване на теглото и центрилобуларна хипертрофия, мастна инфилтрация и повишаване на чернодробните ензими в плазмата.

В проучвания върху репродуктивната токсичност при плъхове, леветирацетам индуцира токсичност свързана с растежа и развитието (нарастване на скелетните изменения/малките 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

Sodium acetate
Glacial acetic acid
Sodium chloride
Water for injection

6.2 Несъвместимости

Лекарствения продукт не трябва да бъде смесван с други лекарствени продукти с изключение на споменатите в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

Краен продукт: 2 години.

От микробиологична гледна точка, продукта трябва да се използва непосредствено след разреждане. Ако не се използва веднага, времето и условията на съхранение са отговорност на този, който използва и обикновено са в границите на 24 часа при температура от 2 до 8°C, освен ако разреждането се извършва на контролирано място с валидирани асептични условия.

6.4 Специални условия на съхранение

Няма специални изисквания. За условията на съхранение след разреждане на лекарствения продукт – виж т. 6.3.

6.5 Данни за опаковката

Керрга концентрат се опакова в стъклени флакони (I клас) със запушалки с тефлоново покритие, запечатани с алуминиево/полипропиленово обкантиране. Флаконите се поставени по 10 в картонени кутии.

Всеки флакон съдържа 5 ml концентрат за инфузионен разтвор.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Един флакон Керрга концентрат за инфузионен разтвор съдържа 500 mg леветирацетам (5 ml концентрат 100 mg/ml). Виж таблица 1 за препоръчвания начин за приготвяне и приложение на Керрга концентрат за достигането на обща дневна доза от 500 mg, 1 000 mg, 2 000 mg и 3 000 mg разделени на два приема.

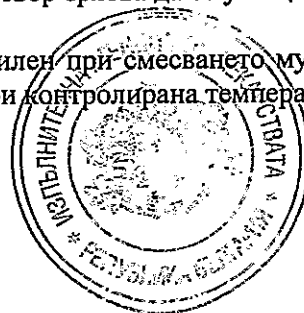
Таблица 1 Приготвяне и приложение на Керрга концентрат

Доза	Използваем обем	Обем на разтворителя	Време на инфузия	Честота на приложение	Обща дневна доза
250 mg	2,5 ml (половин флакон 5 ml)	100 ml	15 минути	Два пъти дневно	500 mg/ден
500 mg	5 ml (един флакон 5 ml)	100 ml	15 минути	Два пъти дневно	1000 mg/ден
1000 mg	10 ml (два флакона 5 ml)	100 ml	15 минути	Два пъти дневно	2000 mg/ден
1500 mg	15 ml (три флакона 5 ml)	100 ml	15 минути	Два пъти дневно	3000 mg/ден

Лекарственият продукт е за еднократно приложение. Неизползваният разтвор трябва да се унищожи.

Керрга концентрат е доказано физически съвместим и химически стабилен при смесването му със следните разтворители, за минимум 24 часа, съхраняван в PVC сакове при контролирана температура от 15-25°C.

Разтворители:



- Натриев хлорид 0,9% инжекционен разтвор
- Рингер лактат инжекционен разтвор
- Декстроза 5% инжекционен разтвор

Продукт с видими частици или обезцветяване не трябва да се използва!

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

12.2006

