

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Levetiracetam Accord 250 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 250 mg леветирацетам (levetiracetam).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Таблетката може да бъде разделена на две равни половини.

Бяла до почти бяла, елипсовидна, двойноизпъкнала, с вдлъбнато релефно означение "L 64" и делителна черта от едната страна и гладка от другата страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Levetiracetam е показан за монотерапия при лечение на парциални пристъпи със или без вторична генерализация при възрастни и юноши на 16 и повече години с новодиагностицирана епилепсия.

Levetiracetam е показан за допълващо лечение на:

- парциални пристъпи със или без вторична генерализация при възрастни, юноши, деца и кърмачета на 1 и повече месеца с епилепсия.
- миоклонични пристъпи при възрастни и юноши на 12 и повече години с ювенилна миоклонична епилепсия.
- първично генерализирани тонично-клонични пристъпи при възрастни и юноши на 12 или повече години с идиопатична генерализирана епилепсия.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Монотерапия при възрастни и юноши на 16 и повече години

Препоръчителната начална доза е 250 mg два пъти дневно, която след две седмици да се повиши на първоначална терапевтична доза от 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 1 500 mg два пъти дневно.

Допълващо лечение при 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 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.

Специални популации

По-възрастни хора (65 години и по-възрастни)

Препоръчва се адаптиране на дозата при пациенти в старческа възраст с нарушена бъбречна функция (вж. по-долу “Бъбречно увреждане”).

Бъбречно увреждане

Дневната доза трябва да се индивидуализира в зависимост от бъбречната функция.

При възрастни пациенти използвайте приложената по-долу таблица за адаптиране на дозата. За прилагане на тази таблица е необходимо да се знае креатининовия клирънс на пациента, изразен в ml/min (CLCr). При възрастни и юноши с тегло над 50 kg CLCr в ml/min може да се определи от серумния креатинин (mg/dl) чрез следната формула:

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

Като CLCr се адаптира спрямо телесната повърхност (BSA) както следва:

$$\text{CLCr (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = \frac{\text{CLCr (ml/min)}}{\text{BSA пациент (m}^2\text{)}} \times 1,73$$

Адаптиране на дозата при възрастни и юноши с тегло над 50 kg с нарушена бъбречна функция:

Група	Креатининов клирънс (ml/min/1,73m ²)	Доза и честота на прилагане
Нормална функция	≥ 80	500 до 1 500 mg два пъти дневно
Лека степен на нарушена функция	50-79	500 до 1 000 mg два пъти дневно
Умерена степен на нарушена функция	30-49	250 до 750 mg два пъти дневно
Тежка степен на нарушена функция	< 30	250 до 500 mg два пъти дневно
Пациенти в краен стадий на бъбречна недостатъчност подлежащи на диализа ⁽¹⁾	-	500 до 1 000 mg веднъж дневно ⁽²⁾

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

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

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

CLCr в ml/min/1,73 m² е възможно да се определи от изчисляването на серумния креатинин (mg/dl) за по-малки юноши, деца и кърмачета с помощта на следната формула (формула на Schwartz):

$$\text{CLCr (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = \frac{\text{Височина (cm)} \times \text{ks}}{\text{-----}}$$

Серумен креатинин (mg/dl)

ks= 0,45 при кърмачета до 1-годишна възраст; ks= 0,55 при деца под 13 години и девойки; ks= 0,7 при юноши от мъжки пол.

Адаптиране на дозата при кърмачета, деца и юноши с тегло под 50 kg с нарушена бъбречна функция:

Група	Креатининов клирънс (ml/min/1,73 m ²)	Доза и честота на дозиране ⁽¹⁾	
		Кърмачета от 1 до 6 месеца	Кърмачета от 6 до 23 месеца, деца и юноши с тегло под 50 kg
Нормална	> 80	7 до 21 mg/kg (0,07 до 0,21 ml/kg) два пъти дневно	10 до 30 mg/kg (0,10 до 0,30 ml/kg) два пъти дневно
Лека	50-79	7 до 14 mg/kg (0,07 до 0,14 ml/kg) два пъти дневно	10 до 20 mg/kg (0,10 до 0,20 ml/kg) два пъти дневно
Умерена	30-49	3,5 до 10,5 mg/kg (0,035 до 0,105 ml/kg) два пъти дневно	5 до 15 mg/kg (0,05 до 0,15 ml/kg) два пъти дневно
Тежка	< 30	3,5 до 7 mg/kg (0,035 до 0,07 ml/kg) два пъти дневно	5 до 10 mg/kg (0,05 до 0,10 ml/kg) два пъти дневно
Пациенти в краен стадий на бъбречна недостатъчност, провеждащи диализа	-	7 до 14 mg/kg (0,07 до 0,14 ml/kg) веднъж дневно ⁽²⁾⁽⁴⁾	10 до 20 mg/kg (0,10 до 0,20 ml/kg) веднъж дневно ⁽³⁾⁽⁵⁾

⁽¹⁾ Levetiracetam перорален разтвор трябва да се използва при дози под 250 mg и при пациенти, които не могат да преглъщат таблетки.

⁽²⁾ Препоръчва се натоварваща доза от 10,5 mg/kg (0,105 ml/kg) през първия ден на лечение с леветирацетам.

⁽³⁾ Препоръчва се натоварваща доза от 15 mg/kg (0,15 ml/kg) през първия ден на лечение с леветирацетам.

⁽⁴⁾ След диализа се препоръчва допълнителна доза от 3,5 до 7 mg/kg (0,035 до 0,07 ml/kg).

⁽⁵⁾ След диализа се препоръчва допълнителна доза от 5 до 10 mg/kg (0,05 до 0,10 ml/kg).

Чернодробно увреждане

При пациенти с лека до умерена степен на чернодробно увреждане не се налага адаптиране на дозата. При пациенти с тежко чернодробно увреждане стойностите на креатининовия клирънс могат да не дадат реална представа за бъбречната недостатъчност. По тази причина при креатининов клирънс < 60 ml/min/1,73 m² се препоръчва 50% намаление на дневната поддържаща доза.

Педиатрична популация

Лекарят трябва да предпише най-подходящата лекарствена форма, във форма и количество на активното вещество в дозова единица, в зависимост от възрастта, теглото и дозата.

Таблетната форма не е адаптирана за употреба при кърмачета и деца на възраст под 6 години. Levetiracetam перорален разтвор е предпочитаната форма за употреба при тази популация. В допълнение, наличните дозови форми на таблетките не са подходящи за начална терапия при деца с телесно тегло под 25 kg, при пациенти, които не могат да преглъщат таблетки или при приложение на дози под 250 mg. При всички горепосочени случаи трябва да се използва Levetiracetam перорален разтвор.

Монотерапия

Безопасността и ефективността на Levetiracetam при деца и юноши под 16 години като монотерапия не е установена.

Няма налични данни.

Допълващо лечение при кърмачета на възраст от 6 до 23 месеца, деца (2-11 години) и юноши (12-17 години) с тегло под 50 kg

Levetiracetam перорален разтвор е предпочитана лекарствена форма за употреба при кърмачета и деца под 6 годишна възраст.

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. Промяната в дозата не трябва да надвишава понижаване или повишаване с повече от 10 mg/kg два пъти дневно на всеки две седмици. Трябва да се използва най-ниската ефективна доза.

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

Препоръчителната доза при кърмачета на 6 и повече месеца деца и юноши:

Тегло	Начална доза 10 mg/kg два пъти дневно	Максимална доза 30 mg/kg два пъти дневно
6 kg ⁽¹⁾	60 mg (0,6 ml) два пъти дневно	180 mg (1,8 ml) два пъти дневно
10 kg ⁽¹⁾	100 mg (1 ml) два пъти дневно	300 mg (3 ml) два пъти дневно
15 kg ⁽¹⁾	150 mg (1,5 ml) два пъти дневно	450 mg (4,5 ml) два пъти дневно
20 kg ⁽¹⁾	200 mg (2 ml) два пъти дневно	600 mg (6 ml) два пъти дневно
25 kg	250 mg два пъти дневно	750 mg два пъти дневно
над 50 kg ⁽²⁾	500 mg два пъти дневно	1 500 mg два пъти дневно

⁽¹⁾ При деца с телесно тегло 25 kg или по-малко се препоръчва лечението да започне с Levetiracetam 100 mg/ml перорален разтвор

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

Допълнително лечение при кърмачета на възраст от 1 до 6 месеца

При кърмачета се прилага перорален разтвор.

Начин на приложение

Филмирани таблетки трябва да се приемат през устата, поглъщат се с достатъчно количество течност и може да се приемат със или без храна. Дневната доза се прилага като се разделя на две равни дози.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към други пиролитинови производни, или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Спиране на лечението

Според съвременната клинична практика, ако се налага спиране на лечението с Levetiracetam, то това трябва да става постепенно (например при възрастни и юноши над 50 kg: дозата се намалява с по 500 mg, два пъти дневно, всеки 2 до 4 седмици; при кърмачета над 6 месеца, деца и юноши с тегло под 50 kg: намаляване на дозата с не повече от 10 mg/kg два пъти дневно,

всеки две седмици; при кърмачета (под 6 месеца): намаляване на дозата с не повече от 7 mg/kg два пъти дневно, всеки две седмици).

Бъбречна недостатъчност

Прилагането на Levetiracetam при пациенти с бъбречно увреждане изисква адаптиране на дозата. При пациенти с тежко нарушение на чернодробната функция се препоръчва оценка на бъбречната функция преди определяне на дозата (вж. точка 4.2).

Самоубийство

При пациенти, лекувани с антиепилептични лекарства (включително леветирацетам) са съобщавани самоубийство, опит за самоубийство, суицидна идеация и поведение. Мета анализ на рандомизирани, плацебо контролирани изпитвания на антиепилептични лекарствени продукти показва малък, но повишен риск от поява на суицидни мисли и поведение. Механизмът на този риск не е известен.

Затова пациентите трябва да бъдат проследявани за признаци на депресия и/или суицидна идеация и поведение и трябва да се предприеме съответното лечение. Пациентите (и хората, които се грижат за тях) трябва да бъдат посъветвани да потърсят лекарски съвет, в случай, че се появят признаци на депресия и/или суицидна идеация или поведение.

Педиатрична популация

Таблетната форма не е подходяща за прилагане при кърмачета и деца под 6-годишна възраст.

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

Безопасността и ефикасността на леветирацетам не е напълно установена при кърмачета с епилепсия под 1 година. Само 35 кърмачетас парциални пристъпи под 1 година са били включени в клинични проучвания, от които само 13 са били на възраст < 6 месеца.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Антиепилептични лекарствени продукти

Данните от клинични проучвания при възрастни, преди пускане в продажба показват, че Levetiracetam 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 Levetiracetam.

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 перорално приложен леветирацетам не повлиява стационарните серумни концентрации на едновременно прилаганите карбамазепин и валпроат. Въпреки това данните предполагат 20% по-висок клирънс на леветирацетам при деца, приемащи ензим-индуциращи антиепилептични лекарствени продукти. Не се налага адаптиране на дозата.

Пробенецид

Установено е, че пробенецид (500 mg четири пъти дневно), блокер 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, екскретиращи се чрез активна тубулна секреция, могат също да намалят реналния клирънс на метаболита. Ефектът на леветирацетам върху пробенецид не е проучен, както не е установен и

ефектът му върху други активно секретирани лекарства, като НСПВЛ, сулфонамиди и метотрексат.

Орални контрацептиви и други фармакокинетични взаимодействия

Леветирацетам 1 000 mg дневно не повлиява фармакокинетиката на оралните контрацептиви (етинилестрадиол и левоноргестрел); ендокринните параметри (лутеинизиращ хормон и прогестерон) не се променят. Леветирацетам 2 000 mg дневно не повлиява фармакокинетиката на дигоксин и варфарин; протромбиновото време не се променя. Едновременното приемане с дигоксин, орални контрацептиви и варфарин не повлиява фармакокинетиката на леветирацетам.

Антиациди

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

Слабителни

Има изолирани съобщения за намаление на ефикасността на леветирацетам, когато осмотичното слабително макрогол се прилага едновременно с перорален леветирацетам. Следователно, макрогол не трябва да се приема през устата в продължение на един час преди и един час след приема на леветирацетам.

Храна и алкохол

Степента на абсорбция на леветирацетам не се променя от храната, но скоростта на абсорбция е слабо понижена.

Няма данни за взаимодействие на леветирацетам с алкохол.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Пост-маркетинговите данни от няколко проспективни регистри за бременност са документирали резултати от над 1000 жени, приемащи като монотерапия леветирацетам, по време на първия триместър на бременността. Като цяло, тези данни не показват значително увеличаване на риска от основните вродени малформации, въпреки че тератогенния риск не може да се изключи напълно. Лечението с множество антиепилептични лекарствени продукти е свързано с по-висок риск от вродени малформации, отколкото монотерапията и затова трябва да се помисли за монотерапия. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Levetiracetam не се препоръчва по време на бременност и при жени с детероден потенциал, използващи контрацепция, освен в случаите на клинична необходимост. Както при други антиепилептични лекарствени продукти, физиологичните промени по време на бременността може да повлияят концентрацията на леветирацетам. По време на бременността се наблюдава понижаване на плазмените концентрации на леветирацетам. Понижаването е по-изразено през третия триместър (до 60% от изходното ниво преди бременността). Затова на бременните жени трябва да се осигурят подходящи медицински грижи. Прекъсването на антиепилептичното лечение може да доведе до влошаване на заболяването, което може да причини увреждане на майката и плода.

Кърмене

Леветирацетам се отделя в кърмата, затова кърменето не е препоръчително. Ако обаче лечението с леветирацетам е наложително в периода на кърмене, съотношението полза/риск трябва да бъде оценено при отчитане на значението на кърменето.

Фертилитет

Не са открити данни за влиянието върху фертилитета при проучвания върху животни (вж. точка 5.3). Няма клинични данни, потенциалния риск за хора не е известен.

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 се препоръчва повишено 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

Обобщение на профила на безопасност

Профилът на нежеланите събития, представени по-долу, се основава на анализа на сборни плацебо-контролирани клинични изпитвания за всички изследвани показатели, включващи общо 3 416 пациенти, лекувани с леветирацетам. Тези данни са допълнени с употребата на леветирацетам в съответните отворени разширени проучвания, както и пост-маркетинговият опит. Най-често съобщаваните нежелани реакции са назофарингит, сънливост, главоболие, умора и световъртеж. Профилът на безопасност на леветирацетам е като цяло подобен при различните възрастови групи (възрастни и педиатрични пациенти), както и в рамките на одобрените индикации свързани с епилепсията.

Табулиран списък на нежеланите лекарствени реакции

Съобщените нежелани лекарствени реакции при клинични изпитвания (при възрастни, юноши, деца и кърмачета над 1 месец) или от постмаркетинговия опит са изброени по системно-органен клас и по честота. Честотата е дефинирана, както следва: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$) и много редки ($< 1/10\ 000$),

MedDRA SOC	Категории на честота			
	Много чести	Чести	Нечести	Редки
<u>Инфекции и инфестации</u>	назофарингити			инфекции
<u>Нарушения на кръвта и лимфната система</u>			тромбоцитопения, левкопения	панцитопения, неутропения, агранулоцитоза
<u>Нарушения на имунната система</u>				Лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS)
<u>Нарушения на метаболизма и храненето</u>		анорексия	намаляване на теллото, повишаване на теллото	хипонатриемия
<u>Психични нарушения</u>		депресия, враждебност/агресивност, безпокойство, безсъние, нервност/раздразнителност	опит за самоубийство, суицидна идеация, психотично разстройство, необичайно поведение, халюцинации,	извършено самоубийство, личностни нарушения, абнормно мислене

			гняв , състояние на объркване , паническа атака, емоционална нестабилност/промени в настроението, тревожност	
<u>Нарушения на нервната система</u>	сомнолентност, главоболие	конвулсии, нарушение на равновесието, замаяност, летаргия, тремор	амнезия, нарушение на паметта, нарушена координация / атаксия, парестезия , нарушение на вниманието	хореоатетоза , дискинезия , хиперкинезия
<u>Нарушения на очите</u>			диплопия, замъглено зрение	
<u>Нарушения на ухото и лабиринта</u>		вертиго		
<u>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</u>		кашлица		
<u>Стомашно-чревни нарушения</u>		болки в корема, диария, диспепсия, повръщане, гадене		панкреатит
<u>Хепатобилиарни нарушения</u>			абнормни резултати при функционални чернодробни тестове	чернодробна недостатъчност , хепатит
<u>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</u>		обрив	алопеция , екзема, пруритус,	токсична епидермална некролиза , синдром на Stevens-Johnson , еритема мултиформе
<u>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</u>			мускулна слабост, миалгия	
<u>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</u>		астения/умора		
<u>Наранявания, отравяния и усложнения,</u>			нараняване	

<u>възникнали в резултат на интервенции</u>				
---	--	--	--	--

Описание на избрани нежелани реакции

Рискът от анорексия е по-висок, когато топирамаат се прилага едновременно с леветирацетам.

При няколко случая на алопекция се наблюдава възстановяване след преустановяване на леветирацетам. При някои от случаите на панцитопения е установено подтискане на костния мозък.

Педиатрична популация

При пациенти на възраст от 1 месец до под 4 години, общо 190 пациенти са били лекувани с леветирацетам в плацебо-контролирани и отворени разширени проучвания. Шестдесет (60) от тези пациенти са били лекувани с леветирацетам в плацебо-контролирани проучвания. При пациенти на възраст 4-16 години, общо 645 пациенти са били лекувани с леветирацетам в плацебо-контролирани и отворени разширени проучвания. В плацебо-контролирани проучвания 233 от тези пациенти са били лекувани с леветирацетам. В тези две педиатрични възрастови групи, тези данни са допълнени с пост-маркетингов опит за употреба на леветирацетам.

Профилът на нежеланите събития на леветирацетам е по принцип подобен при различните възрастови групи и в рамките на одобрените показания, свързани с епилепсията. Безопасността при педиатрични пациенти в плацебо-контролирани клинични проучвания са в съответствие с профила на безопасност на леветирацетам при възрастни, с изключение на поведенческите и психиатричните нежелани реакции, които са по-чести при деца отколкото при възрастни. При деца и юноши на възраст от 4 до 16 години, повръщане (много чести 11,2%), възбуда (чести 3,4%), промени в настроението (чести 2,1%), емоционална нестабилност (чести 1,7%), агресия (чести 8,2 %), необичайно поведение (обща 5,6%) и летаргия (обща, 3,9%) са съобщавани по-често, отколкото в другите възрастови групи или в общия профил на безопасност. При кърмачета и деца на възраст от 1 месец до под 4 години, раздразнителност (много чести 11,7%) и нарушена координация (чести 3,3%) са съобщавани по-често, отколкото при другите възрастови групи, или в общия профил на безопасност

Двойносляпо, плацебо-контролирано проучване за безопасност при деца с неинфериорен дизайн е оценило когнитивното и невропсихологичното действие на Levetiracetam при деца от 4 до 16-годишна възраст с парциални пристъпи. Установено е, че Levetiracetam не се различава (не е по-лоша) спрямо плацебо по отношение на промяната спрямо изходното ниво на *Leiter-R* внимание и памет, комбиниран скор за изследване на паметта в определената в протокола популация. Резултатите, свързани с поведенческата и емоционална функция, са показали влошаване при лекуваните с Levetiracetam пациенти по отношение на агресивно поведение, измерено по стандартен и систематизиран метод чрез използване на валидиран способ (CBCL – *Achenbach* въпросник за детско поведение).

Въпреки това пациентите, приемали Levetiracetam по време на продължително, отворено проследяващо проучване, не са показали общо влошаване по отношение на поведението или емоционалната функция; нещо повече, показателите за агресивно поведение не са показали влошаване спрямо изходните стойности.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка

позорирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Симптоми

Сомнолентност, тревожност, агресия, понижена степен на съзнание, потискане на дишането и кома са били наблюдавани при предозиране на Levetiracetam.

Мерки при предозиране

След остро предозиране е необходимо изпразване на стомаха чрез стомашна промивка или предизвикване на повръщане. 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: Антиепилептични лекарства, други антиепилептични лекарства, АТС код: N03AX14.

Активното вещество леветирацетам е пиролидоново производно (S-енантиомер на α -етил-2-оксо-1-пиролидин ацетамид), химически без 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 намалява редукцията в потока 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 пристъпи при широк кръг животински модели без да има про-конвулсивен ефект. Първичният метаболит е неактивен. При хора активността по отношение, както на парциалните, така и на генерализираните епилептични състояния (епилептиформно освобождаване /фотопароксизмален отговор) потвърждава широкия фармакологичен спектър на леветирацетам.

Клинична ефикасност и безопасност

Допълващо лечение на парциални пристъпи с или без вторична генерализация при възрастни, юноши, деца и кърмачета на 1 и повече месеца с епилепсия.

При възрастни, ефикасността на леветирацетам е доказана в 3 двойно-слепи, плацебо-контролирани проучвания с 1 000 mg, 2 000 mg или 3 000 mg/ден прилагани като 2 отделни дози с продължителност на лечението до 18 седмици. При сборния анализ, процента на пациентите достигнали 50% или по-високо намаление, спрямо изходното ниво, на честотата на парциалните пристъпи за седмица при постоянна доза (12/14 седмици) е 27,7%, 31,6% и 41,3% при пациенти приемащи 1 000, 2 000 или 3 000 mg леветирацетам и съответно 12,6% за пациентите приемащи плацебо.

Педиатрична популация

При педиатрични пациенти (от 4 до 16-годишна възраст), ефикасността на леветирацетам е доказана в двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване включващо 198 пациенти и с продължителност на лечението 14 седмици. В това проучване, пациентите получавали леветирацетам като постоянна доза от 60 mg/kg/дневно (прием два пъти на ден).

44,6% от пациентите приемащи леветирацетам и 19,6% от пациентите приемащи плацебо са имали 50% или по-високо намаление, спрямо изходното ниво, на честотата на парциалните пристъпи за седмица. При продължително дългосрочно лечение 11,4% от пациентите не са получавали пристъпи поне за 6 месеца и 7,2% за поне 1 година.

При педиатрични пациенти (от 1-месечна до 4-годишна възраст), ефикасността на леветирацетам е установена в двойно-сляпо, плацебо контролирано проучване, включващо 116 пациенти и с продължителност на лечението 5 дни. В това проучване на пациентите е предписана дневна доза от 20 mg/kg, 25 mg/kg, 40 mg/kg или 50 mg/kg перорален разтвор, в зависимост от тяхната възраст. В това проучване е използвана доза от 20 mg/kg/дневно, титрирана до 40 mg/kg/дневно при кърмачета от един месец до 6 месеца и доза от 25 mg/kg/дневно, титрирана до 50 mg/kg/дневно при кърмачета и деца на възраст от 6 месеца до под 4 години. Общата дневна доза е прилагана два пъти дневно.

Първоначалната оценка на ефективността е нивото на отговор (процентът пациенти с $\geq 50\%$ намаление, спрямо изходното ниво, на дневната честота на парциалните пристъпи), определена от заслепен централен четец чрез 48-часово видео ЕЕГ наблюдение. Анализът на ефикасността обхваща 109 пациенти, които са имали поне 24-часово видео ЕЕГ наблюдение през двата периода - на изходното ниво и на оценката. Пациентите, показали отговор, са 43,6% от лекуваните с леветирацетам и 19,6% от пациентите, приемащи плацебо. Резултатите отговарят на съответната възрастова група. При продължително дългосрочно лечение 8,6% от пациентите не са получавали пристъпи поне за 6 месеца и 7,8% за поне 1 година.

Монотерапия при лечение на парциални пристъпи с или без вторична генерализация при пациенти на 16 и повече години с новодиагностицирана епилепсия.

Ефикасността на леветирацетам като монотерапия е установена в двойно-сляпо, паралелно-групово, неинфериорно сравнение с карбамазепин с контролирано освобождаване (CR) при 576 пациента на 16-годишна възраст или по-възрастни с новодиагностицирана или наскоро диагностицирана епилепсия. Пациентите е трябвало да бъдат единствено с непредизвикани парциални пристъпи или генерализирани тонично-клонични пристъпи. Пациентите са определени по случаен начин да приемат карбамазепин CR 400-1 200 mg/ден или леветирацетам 1 000-3 000 mg/ден, като продължителността на лечението е до 121 седмици в зависимост от отговора.

Липса на пристъпи за 6 месеца е достигната при 73,0% от пациентите приемащи леветирацетам и при 72,8% от пациентите приемащи карбамазепин, установената абсолютна разлика между терапиите е 0,2% (95% CI: -7,8 8,2). Повече от половината от пациентите остават без да получават пристъпи за 12 месеца (56,6% и 58,5% съответно от пациентите на леветирацетам и карбамазепин CR).

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

Допълващо лечение на миоклонични пристъпи при възрастни и юноши на 12 и повече години с ювенилна миоклонична епилепсия.

Ефикасността на леветирацетам е установена в двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване с продължителност 16 седмици при пациенти на 12-годишна възраст или по-възрастни страдащи от идиопатична генерализирана епилепсия с миоклонични пристъпи от различни синдроми. Повечето пациенти са били с ювенилна миоклонична епилепсия.

В това проучване дозата на леветирацетам е била 3 000 mg/ден разделена на 2 приема. 58,3% от пациентите приемали леветирацетам и 23,3% от пациентите на плацебо са с поне 50% намаление на дните през седмицата с миоклонични пристъпи. При продължително дългосрочно лечение 28,6% от пациентите не са получавали миоклонични пристъпи за поне 6 месеца и 21,0% за поне 1 година.

Допълващо лечение на първично генерализирани тонично-клонични пристъпи при възрастни и юноши на 12 и повече години с идиопатична генерализирана епилепсия.

Ефикасността на леветирацетам е доказана в 24 седмично двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване включващо възрастни, юноши и ограничен брой деца страдащи от идиопатична генерализирана епилепсия с първично генерализирани тонично-клонични (ПГТК) пристъпи от различни синдроми (ювенилна миоклонична епилепсия, ювенилна абсанс епилепсия, детска абсанс епилепсия или епилепсия с grand mal пристъпи при събуждане). В това проучване, дозата на леветирацетам е била 3 000 mg/ден при възрастни или 60 mg/kg/ден при деца, приемани като 2 отделни дози.

72,2% от пациентите приемали леветирацетам и 45,2% от пациентите на плацебо са с 50% или по-голямо намаление на честотата на ПГТК пристъпи за седмица. При продължително дългосрочно лечение 47,4% от пациентите не са получавали тонично-клонични пристъпи за поне 6 месеца и 31,5% не са получавали тонично-клонични пристъпи за поне 1 година.

5.2 Фармакокинетични свойства

Леветирацетам има висока степен на разтворимост и проникване. Фармакокинетичният му профил е линеен с ниска интра-индивидуална и интер-индивидуална вариабилност. Няма промяна в клирънса след многократно приложение. Няма данни за съществена вариабилност по отношение на пола, расата и циркадният ритъм. Фармакокинетичният 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 леветирацетам изразени в mg/kg телесна маса. Ето защо не е необходимо следене на плазмените нива леветирацетам.

При възрастни и деца е установена значима взаимовръзка между слюнчената и плазмена концентрация (съотношението слюнка/плазма по отношение на концентрацията варира от 1 до 1,7 при оралната таблетна форма и 4 часа след приема на пероралния разтвор).

Възрастни и юноши

Абсорбция

Леветирацетам се абсорбира бързо след перорално приложение. Абсолютната перорална бионаличност е близка до 100%. Пикови плазмени концентрации (C_{max}) се достигат 1,3 часа

след приема. Стационарно състояние се достига след два дни при схема на приемане 2 пъти дневно.

Пиковите концентрации (C_{\max}) са обичайно 31 $\mu\text{g/ml}$ и 43 $\mu\text{g/ml}$ съответно след еднократна доза 1 000 mg и многократно, два пъти дневно приложение на 1 000 mg.

Степента на абсорбция не зависи от дозата и не се влияе от храната.

Разпределение

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

Леветирацетам не се метаболизира екстензивно при хора. Главният път на метаболизъм (24% от дозата) е ензимна хидролиза на ацетамидната група. В образуването на първичния метаболит, *usb* L057, не участват чернодробните цитохром P₄₅₀ изоформи. Хидролизата на ацетамидната група е установена в голям брой тъкани, включително кръвни клетки. Метаболитът *usb* 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). Другите 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 неговият първичен метаболит не инхибират изоформите на главния чернодробен комплекс у хората - цитохром P₄₅₀ (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 и 1A2), глюкоронил трансферазата (UGT1A1 и UGT1A6) и епоксид хидроксилазната активност. В допълнение, леветирацетам не въздейства *in vitro* върху глюкуронирането на валпроева киселина.

В култури от човешки хепатоцити леветирацетам оказва слаб или никакъв ефект върху CYP1A2, SULT1E1 или UGT1A1. Леветирацетам слабо индуцира CYP2B6 и CYP3A4. *In vitro* данните и *in vivo* данните за взаимодействия с пероралните контрацептиви, дигоксин и варфарин показват, че *in vivo* не се очаква значимо индуциране на ензими. Затова малко вероятно е взаимодействие на Levetiracetam с други вещества.

Елиминиране

Плазменият полуживот при възрастни е 7 ± 1 часа и не варира в зависимост от дозата, пътя на прилагане и многократния прием. Средният общ телесен клирънс е 0,96 ml/min/kg.

Главният път на екскреция е чрез урината за средно 95% от дозата (приблизително 93% от приетата доза се отделят в рамките на 48 часа). Отделянето чрез изпражненията е само за 0,3% от дозата.

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

Реналният клирънс на леветирацетам и *usb* 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 първичният метаболит също се отделя чрез тубулна секреция в допълнение на гломерулната филтрация.

Елиминирането на леветирацетам корелира с креатининовия клирънс.

Хора в старческа възраст

При пациенти в старческа възраст полуживотът е увеличен с около 40% (10 до 11 часа). Това е свързано с намаляване на бъбречната функция при тази популация (вж. точка 4.2).

Бъбречно увреждане

Привидният телесен клирънс на леветирацетам и неговия първичен метаболит корелира с креатининовия клирънс. Ето защо се препоръчва адаптиране на поддържащата дневна доза на леветирацетам на базата на креатининовия клирънс при пациенти със средно до тежко бъбречно увреждане (вж. точка 4.2).

При пациенти с терминална бъбречна недостатъчност и анурия, полуживотът е приблизително 25 и 3,1 часа съответно през интердиализния и интрадиализния период.

По време на обичайната 4-ри часова диализна процедура фракционно се отделят 51% от леветирацетам.

Чернодробно увреждане

При пациенти с лека до умерена степен на чернодробно увреждане не се наблюдава значителна промяна в клирънса на леветирацетам. При повечето пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане клирънсът на леветирацетам е намален с повече от 50% поради съпътстващо бъбречно увреждане (вж. точка 4.2).

Педиатрична популация

Деца (4 до 12 години)

След приемане на единична доза (20 mg/kg) от деца (6-12 години) с епилепсия, полуживотът на леветирацетам е 6,0 часа. Привидният коригиран към телесното тегло 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. Полуживотът е около 5 часа.

Привидният телесен клирънс е 1,1 ml/min/kg.

Кърмачета и деца (от 1 месец до 4 години)

След приложението на единична доза (20 mg/kg) на 100 mg/ml перорален разтвор при деца (от 1 месец до 4 години) с епилепсия, леветирацетам се абсорбира бързо, като пикови плазмени концентрации се достигат 1 час след приема. Фармакокинетичните резултати показват, че полуживотът е по-кратък (5,3 часа), в сравнение с това при възрастни (7,2 часа), а привидният телесен клирънс е по-ускорен (1,5 ml/min/kg), в сравнение с този при възрастни (0,96 ml/min/kg).

В популационния фармакокинетичен анализ, проведен при пациенти от 1-месечна до 16-годишна възраст, телесното тегло е значимо свързано с привидния телесен клирънс (клирънсът се повишава с повишаването на телесното тегло) и телесния обем на разпределение. Възрастта също влияе върху двата параметъра. Този ефект е изразен при по-скоро кърмачетата и намалява при увеличение на възрастта, като става незначителен около 4-годишна възраст.

В двата популационни фармакокинетични анализа се наблюдава около 20% нарастване на привидният телесен клирънс на леветирацетам, когато се прилага съвместно с ензим-индуциращите антиепилептични лекарства.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклиничните данни, съгласно общоприетите изследвания на безопасността, фармакологията, генотоксичността и карциногенността, 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 с възможна връзка с клиничната употреба, са чернодробните промени, показващи адаптивния отговор, като нарастване на теглото и центрилобуларна хипертрофия, мастна инфилтрация и повишаване на чернодробните ензими в плазмата.

Не са наблюдавани нежелани ефекти върху мъжката и женската фертилност или репродукционната способност при плъхове в дози до 1 800 mg/kg/ден (x 6 MRHD на mg/m² или базата на експозицията) при родителите и F1 поколение.

Проведени са две проучвания на ембрио-феталното (ЕФР) развитие при плъхове с 400, 1 200 и 3 600 mg/kg/ден. При 3 600 mg/kg/ден в само едно от 2 ЕФР проучвания е имало слабо намаление в теглото на зародиша, свързано с гранично повишение на промени в скелета/малки аномалии. Липсва ефект върху смъртността на ембрионите и липсва повишение на честотата на малформациите. NOAEL (No Observed Adverse Effect Level, Ниво, при което не се наблюдават нежелани реакции) е 3 600 mg/kg/ден при бременни женски плъхове (x 12 максималната препоръчана дневна доза при хора МПДХ, на mg/m² база) и 1 200 mg/kg/ден при фетусите.

Проведени са четири проучвания на ембрио-феталното развитие при зайци, покриващи дози от 200, 600, 800, 1 200 и 1 800 mg/kg/ден. Доза от 1 800 mg/kg/ден е предизвикала забележима токсичност при майката и намаление на теглото на плода, свързано с повишен риск от плод със сърдечно-съдови/скелетни аномалии. NOAEL е < 200 mg/kg/ден при майката и 200 mg/kg/ден при плода (равно на МПДХ на mg/m² база).

Пери- и постнатално проучване на развитието при плъхове с дози леветирацетам от 70, 350 и 1 800 mg/kg/ден. NOAEL е ≥ 1800 mg/kg/ден за F0 женски и за преживяемостта, растежа и развитието на F1 поколение до отбиването им (x 6 МПДХ на mg/m² база).

Проучвания на развитието в неонатална и млада възраст при животни (плъхове и кучета) не показват нежелани ефекти по отношение на стандартното развитие или съзряване при дози до 1800 mg/kg/дневно (x 6 – x 17 МПДХ на mg/m² база).

Оценка на риска за околната среда (ERA)

Малко вероятно е употребата на Levetiracetam Accord в съответствие с продуктовата информация да доведе до нежелателно въздействие върху околната среда (вж. точка 6.6).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката:
Кроскармелоза натрий
Повидон К-30
Силициев диоксид, колоиден безводен
Магнезиев стеарат (E470b)

Филмово покритие:

Поливинилов алкохол
Титанов диоксид (E171)

Макрогол
Талк

6.2 Несъвместимости

Не е приложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква особени условия за съхранение.

6.5 Данни за опаковката

PVC/алуминиеви блистери:

Единична опаковка, която съдържа 10, 20, 30, 50, 60, 100, 200 таблетки.

Опаковка в единична доза (перфориран блистер за единична доза), която съдържа 30 x 1, 60 x 1 и 100 x 1 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Accord Healthcare Limited
Sage House, 319 Pinner Road,
North Harrow, Middlesex HA1 4HF,
Великобритания

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/11/712/001-007 (10/20/30/50/60/100/200 таблетки в PVC/алуминиеви блистери)

EU/1/11/712/029-031(30/60/100 таблетки в блистер за единична доза)

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

03/10/2011

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Levetiracetam Accord 500 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 500 mg леветирацетам (levetiracetam).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Таблетката може да бъде разделена на две равни половини.

Жълта, елипсоидна, двойноизпъкнала, с вдлъбнато релефно означение "L 65" и делителна черта от едната страна и гладка от другата страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Levetiracetam е показан за монотерапия при лечение на парциални пристъпи със или без вторична генерализация при възрастни и юноши на 16 и повече години с новодиагностицирана епилепсия.

Levetiracetam е показан за допълващо лечение на:

- парциални пристъпи със или без вторична генерализация при възрастни, юноши, деца и кърмачета на 1 и повече месеца с епилепсия.
- миоклонични пристъпи при възрастни и юноши на 12 и повече години с ювенилна миоклонична епилепсия.
- първично генерализирани тонично-клонични пристъпи при възрастни и юноши на 12 и повече години с идиопатична генерализирана епилепсия.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Монотерапия при възрастни и юноши на 16 и повече години

Препоръчителната начална доза е 250 mg два пъти дневно, която след две седмици да се повиши на първоначална терапевтична доза от 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 1 500 mg два пъти дневно.

Допълващо лечение при 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 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.

Специални популации

По-възрастни хора (65 години и по-възрастни)

Препоръчва се адаптиране на дозата при пациенти в старческа възраст с нарушена бъбречна функция (вж. по-долу “Бъбречно увреждане”).

Бъбречно увреждане

Дневната доза трябва да се индивидуализира в зависимост от бъбречната функция.

При възрастни пациенти използвайте приложената по-долу таблица за адаптиране на дозата. За прилагане на тази таблица е необходимо да се знае креатининовия клирънс на пациента, изразен в ml/min (CLCr). При възрастни и юноши с тегло над 50 kg CLCr в ml/min може да се определи от серумния креатинин (mg/dl) чрез следната формула:

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

Като CLCr се адаптира спрямо телесната повърхност (BSA) както следва:

$$\text{CLCr (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = \frac{\text{CLCr (ml/min)}}{\text{BSA пациент (m}^2\text{)}} \times 1,73$$

Адаптиране на дозата при възрастни и юноши с тегло над 50 kg с нарушена бъбречна функция:

Група	Креатининов клирънс (ml/min/1,73m ²)	Доза и честота на прилагане
Нормална функция	≥ 80	500 до 1 500 mg два пъти дневно
Лека степен на нарушена функция	50-79	500 до 1 000 mg два пъти дневно
Умерена степен на нарушена функция	30-49	250 до 750 mg два пъти дневно
Тежка степен на нарушена функция	< 30	250 до 500 mg два пъти дневно
Пациенти в краен стадий на бъбречна недостатъчност подлежащи на диализа ⁽¹⁾	-	500 до 1 000 mg веднъж дневно ⁽²⁾

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

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

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

CLCr в ml/min/1,73 m² е възможно да се определи от изчисляването на серумния креатинин (mg/dl) за по-малки юноши, деца и кърмачета с помощта на следната формула (формула на Schwartz):

$$\text{CLCr (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = \frac{\text{Височина (cm)} \times \text{ks}}{\text{Серумен креатинин (mg/dl)}}$$

ks= 0,45 при кърмачета до 1-годишна възраст; ks= 0,55 при деца под 13 години и девойки; ks= 0,7 при юноши от мъжки пол.

Адаптиране на дозата при кърмачета, деца и юноши с тегло под 50 kg с нарушена бъбречна функция:

Група	Креатининов клирънс (ml/min/1,73 m ²)	Доза и честота на дозиране ⁽¹⁾	
		Кърмачета от 1 до 6 месеца	Кърмачета от 6 до 23 месеца, деца и юноши с тегло под 50 kg
Нормална	> 80	7 до 21 mg/kg (0,07 до 0,21 ml/kg) два пъти дневно	10 до 30 mg/kg (0,10 до 0,30 ml/kg) два пъти дневно
Лека	50-79	7 до 14 mg/kg (0,07 до 0,14 ml/kg) два пъти дневно	10 до 20 mg/kg (0,10 до 0,20 ml/kg) два пъти дневно
Умерена	30-49	3,5 до 10,5 mg/kg (0,035 до 0,105 ml/kg) два пъти дневно	5 до 15 mg/kg (0,05 до 0,15 ml/kg) два пъти дневно
Тежка	< 30	3,5 до 7 mg/kg (0,035 до 0,07 ml/kg) два пъти дневно	5 до 10 mg/kg (0,05 до 0,10 ml/kg) два пъти дневно
Пациенти в краен стадий на бъбречна недостатъчност, провеждащи диализа	-	7 до 14 mg/kg (0,07 до 0,14 ml/kg) веднъж дневно ^{(2) (4)}	10 до 20 mg/kg (0,10 до 0,20 ml/kg) веднъж дневно ^{(3) (5)}

⁽¹⁾ Levetiracetam перорален разтвор трябва да се използва при дози под 250 mg и при пациенти, които не могат да преглъщат таблетки.

⁽²⁾ Препоръчва се натоварваща доза от 10,5 mg/kg (0,105 ml/kg) през първия ден на лечение с леветирацетам.

⁽³⁾ Препоръчва се натоварваща доза от 15 mg/kg (0,15 ml/kg) през първия ден на лечение с леветирацетам.

⁽⁴⁾ След диализа се препоръчва допълнителна доза от 3,5 до 7 mg/kg (0,035 до 0,07 ml/kg).

⁽⁵⁾ След диализа се препоръчва допълнителна доза от 5 до 10 mg/kg (0,05 до 0,10 ml/kg).

Чернодробно увреждане

При пациенти с лека до умерена степен на чернодробно увреждане не се налага адаптиране на дозата. При пациенти с тежко чернодробно увреждане стойностите на креатининовия клирънс могат да не дадат реална представа за бъбречната недостатъчност. По тази причина при креатининов клирънс < 60 ml/min/1,73 m² се препоръчва 50% намаление на дневната поддържаща доза.

Педиатрична популация

Лекарят трябва да предпише най-подходящата лекарствена форма, във форма и количество на активното вещество в дозова единица, в зависимост от възрастта, теглото и дозата.

Таблетната форма не е адаптирана за употреба при кърмачета и деца на възраст под 6 години.

Levetiracetam перорален разтвор е предпочитаната форма за употреба при тази популация. В допълнение, наличните дозови форми на таблетките не са подходящи за начална терапия при деца с телесно тегло под 25 kg, при пациенти, които не могат да преглъщат таблетки или при приложение на дози под 250 mg. При всички горепосочени случаи трябва да се използва Levetiracetam перорален разтвор.

Монотерапия

Безопасността и ефективността на Levetiracetam при деца и юноши под 16 години като монотерапия не е установена.

Няма налични данни.

Допълващо лечение при кърмачета на възраст от 6 до 23 месеца, деца (2-11 години) и юноши (12-17 години) с тегло под 50 kg

Levetiracetam перорален разтвор е предпочитана лекарствена форма за употреба при кърмачета и деца под 6 годишна възраст.

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. Промяната в дозата не трябва да надвишава понижаване или повишаване с повече от 10 mg/kg два пъти дневно на всеки две седмици. Трябва да се използва най-ниската ефективна доза.

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

Препоръчителната доза при кърмачета на 6 и повече месеца , деца и юноши:

Тегло	Начална доза 10 mg/kg два пъти дневно	Максимална доза 30 mg/kg два пъти дневно
6 kg ⁽¹⁾	60 mg (0,6 ml) два пъти дневно	180 mg (1,8 ml) два пъти дневно
10 kg ⁽¹⁾	100 mg (1 ml) два пъти дневно	300 mg (3 ml) два пъти дневно
15 kg ⁽¹⁾	150 mg (1,5 ml) два пъти дневно	450 mg (4,5 ml) два пъти дневно
20 kg ⁽¹⁾	200 mg (2 ml) два пъти дневно	600 mg (6 ml) два пъти дневно
25 kg	250 mg два пъти дневно	750 mg два пъти дневно
над 50 kg ⁽²⁾	500 mg два пъти дневно	1 500 mg два пъти дневно

⁽¹⁾ При деца с телесно тегло 25 kg или по-малко се препоръчва лечението да започне с Levetiracetam 100 mg/ml перорален разтвор

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

Допълнително лечение при кърмачета на възраст от 1 до 6 месеца

При кърмачета се прилага перорален разтвор.

Начин на приложение

Филмирани таблетки трябва да се приемат през устата, поглъщат се с достатъчно количество течност и може да се приемат със или без храна. Дневната доза се прилага като се разделя на две равни дози.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към други пиролитинови производни, или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Спиране на лечението

Според съвременната клинична практика, ако се налага спиране на лечението с Levetiracetam, то това трябва да става постепенно (например при възрастни и юноши над 50 kg: дозата се намалява с по 500 mg, два пъти дневно, всеки 2 до 4 седмици; при кърмачета над 6 месеца, деца и юноши с тегло под 50 kg: намаляване на дозата с не повече от 10 mg/kg два пъти дневно, всеки две седмици; при кърмачета (под 6 месеца): намаляване на дозата с не повече от 7 mg/kg два пъти дневно, всеки две седмици).

Бъбречна недостатъчност

Прилагането на Levetiracetam при пациенти с бъбречно увреждане изисква адаптиране на дозата. При пациенти с тежко нарушение на чернодробната функция се препоръчва оценка на бъбречната функция преди определяне на дозата (вж. точка 4.2).

Самоубийство

При пациенти, лекувани с антиепилептични лекарства (включително леветирацетам) са съобщавани самоубийство, опит за самоубийство, суицидна идеация и поведение. Мета анализ на рандомизирани, плацебо контролирани изпитвания на антиепилептични лекарствени продукти показва малък, но повишен риск от поява на суицидни мисли и поведение. Механизмът на този риск не е известен.

Затова пациентите трябва да бъдат проследявани за признаци на депресия и/или суицидна идеация и поведение и трябва да се предприеме съответното лечение. Пациентите (и хората, които се грижат за тях) трябва да бъдат посъветвани да потърсят лекарски съвет, в случай, че се появят признаци на депресия и/или суицидна идеация или поведение.

Педиатрична популация

Таблетната форма не е подходяща за прилагане при кърмачета и деца под 6-годишна възраст.

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

Безопасността и ефикасността на леветирацетам не е напълно установена при кърмачета с епилепсия под 1 година. Само 35 кърмачетас парциални пристъпи под 1 година са били включени в клинични проучвания, от които само 13 са били на възраст < 6 месеца.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Антиепилептични лекарствени продукти

Данните от клинични проучвания при възрастни, преди пускане в продажба показват, че Levetiracetam 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 Levetiracetam.

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 перорално приложен леветирацетам не повлиява стационарните серумни концентрации на едновременно прилаганите карбамазепин и валпроат. Въпреки това данните предполагат 20% по-висок клирънс на леветирацетам при деца, приемащи ензим-индуциращи антиепилептични лекарствени продукти. Не се налага адаптиране на дозата.

Пробенецид

Установено е, че пробенецид (500 mg четири пъти дневно), блокер 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, екскретиращи се чрез активна тубулна секреция, могат също да намалят реналния клирънс на метаболита. Ефектът на леветирацетам върху пробенецид не е проучен, както не е установен и ефектът му върху други активно секретирани лекарства, като НСПВЛ, сулфонамиди и метотрексат.

Орални контрацептиви и други фармакокинетични взаимодействия

Леветирацетам 1 000 mg дневно не повлиява фармакокинетиката на оралните контрацептиви (етинилестрадиол и левоноргестрел); ендокринните параметри (лутеинизиращ хормон и прогестерон) не се променят. Леветирацетам 2 000 mg дневно не повлиява фармакокинетиката на дигоксин и варфарин; протромбиновото време не се променя. Едновременното приемане с дигоксин, орални контрацептиви и варфарин не повлиява фармакокинетиката на леветирацетам.

Антиациди

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

Слабителни

Има изолирани съобщения за намаление на ефикасността на леветирацетам, когато осмотичното слабително макрогол се прилага едновременно с перорален леветирацетам. Следователно, макрогол не трябва да се приема през устата в продължение на един час преди и един час след приема на леветирацетам.

Храна и алкохол

Степента на абсорбция на леветирацетам не се променя от храната, но скоростта на абсорбция е слабо понижена.

Няма данни за взаимодействие на леветирацетам с алкохол.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Пост-маркетинговите данни от няколко проспективни регистри за бременност са документирали резултати от над 1000 жени, приемащи като монотерапия леветирацетам, по време на първия триместър на бременността. Като цяло, тези данни не показват значително увеличаване на риска от основните вродени малформации, въпреки че тератогенния риск не може да се изключи напълно. Лечението с множество антиепилептични лекарствени продукти е свързано с по-висок риск от вродени малформации, отколкото монотерапията и затова трябва да се помисли за монотерапия. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Levetiracetam не се препоръчва по време на бременност и при жени с детероден потенциал, използващи контрацепция, освен в случаите на клинична необходимост. Както при други антиепилептични лекарствени продукти, физиологичните промени по време на бременността може да повлияят концентрацията на леветирацетам. По време на бременността се наблюдава понижаване на плазмените концентрации на леветирацетам. Понижаването е по-изразено през третия триместър (до 60% от изходното ниво преди бременността). Затова на бременните жени трябва да се осигурят подходящи медицински грижи. Прекъсването на антиепилептичното лечение може да доведе до влошаване на заболяването, което може да причини увреждане на майката и плода.

Кърмене

Леветирацетам се отделя в кърмата, затова кърменето не е препоръчително. Ако обаче лечението с леветирацетам е наложително в периода на кърмене, съотношението полза/риск трябва да бъде оценено при отчитане на значението на кърменето.

Фертилитет

Не са открити данни за влиянието върху фертилитета при проучвания върху животни (вж. точка 5.3). Няма клинични данни, потенциалния риск за хора не е известен.

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 се препоръчва повишено 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

Обобщение на профила на безопасност

Профилът на нежеланите събития, представени по-долу, се основава на анализа на сборни плацебо-контролирани клинични изследвания за всички изследвани показания, включващи общо 3416 пациенти, лекувани с леветирацетам. Тези данни са допълнени с употребата на леветирацетам в съответните отворени разширени проучвания, както и пост-маркетинговият опит. Най-често съобщаваните нежелани реакции са назофарингит, сънливост, главоболие, умора и световъртеж. Профилът на безопасност на леветирацетам е като цяло подобен при различните възрастови групи (възрастни и педиатрични пациенти), както и в рамките на одобрените индикации свързани с епилепсията.

Табулиран списък на нежеланите лекарствени реакции

Съобщените нежелани лекарствени реакции при клинични изпитвания (при възрастни, юноши, деца и кърмачета над 1 месец) или от постмаркетинговия опит са изброени по системно-органен клас и по честота. Честотата е дефинирана, както следва: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) и много редки ($< 1/10\ 000$).

MedDRA SOC	Категории на честота			
	Много чести	Чести	Нечести	Редки
<u>Инфекции и инфестации</u>	назофарингити			инфекции
<u>Нарушения на кръвта и лимфната система</u>			тромбоцитопения, левкопения	панцитопения, неутропения, агранулоцитоза
<u>Нарушения на имунната система</u>				Лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS)
<u>Нарушения на метаболизма и храненето</u>		анорексия	намаляване на теглото, повишаване на теглото	хипонатриемия
<u>Психични нарушения</u>		депресия, враждебност/агресивност, безпокойство, безсъние, нервност/раздразнителност	опит за самоубийство, суицидна идеация, психотично разстройство, необичайно поведение, халюцинации, гняв, състояние на объркване, паническа атака, емоционална нестабилност/про	извършено самоубийство, личностни нарушения, абнормно мислене

			мени в настроението, тревожност	
<u>Нарушения на нервната система</u>	сомнолентност, главоболие	конвулсии, нарушение на равновесието, замаяност, летаргия, тремор	амнезия, нарушение на паметта, нарушена координация / атаксия, парестезия, нарушение на вниманието	хореоатетоза, дискинезия, хиперкинезия
<u>Нарушения на очите</u>			диплопия, замъглено зрение	
<u>Нарушения на ухото и лабиринта</u>		вертиго		
<u>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</u>		кашлица		
<u>Стомашно-чревни нарушения</u>		болки в корема, диария, диспепсия, повръщане, гадене		панкреатит
<u>Хепатобилиарни нарушения</u>			абнормни резултати при функционални чернодробни тестове	чернодробна недостатъчност, хепатит
<u>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</u>		обрив	алопеция, екзема, пруритус,	токсична епидермална некролиза, синдром на Stevens-Johnson, еритема мултиформе
<u>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</u>			мускулна слабост, миалгия	
<u>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</u>		астения/умора		
<u>Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции</u>			нараняване	

Описание на избрани нежелани реакции

Рискът от анорексия е по-висок, когато топирачат се прилага едновременно с леветирацетам.

При няколко случая на алопеция се наблюдава възстановяване след преустановяване на леветирацетам. При някои от случаите на панцитопения е установено подтискане на костния мозък.

Педиатрична популация

При пациенти на възраст от 1 месец до под 4 години, общо 190 пациенти са били лекувани с леветирацетам в плацебо-контролирани и отворени разширени проучвания. Шестдесет (60) от тези пациенти са били лекувани с леветирацетам в плацебо-контролирани проучвания. При пациенти на възраст 4-16 години, общо 645 пациенти са били лекувани с леветирацетам в плацебо-контролирани и отворени разширени проучвания. В плацебо-контролирани проучвания 233 от тези пациенти са били лекувани с леветирацетам. В тези две педиатрични възрастови групи, тези данни са допълнени с пост-маркетингов опит за употреба на леветирацетам.

Профилът на нежеланите събития на леветирацетам е по принцип подобен при различните възрастови групи и в рамките на одобрените показания, свързани с епилепсията. Безопасността при педиатрични пациенти в плацебо-контролирани клинични проучвания са в съответствие с профила на безопасност на леветирацетам при възрастни, с изключение на поведенческите и психиатрични нежелани реакции, които са по-чести при деца отколкото при възрастни. При деца и юноши на възраст от 4 до 16 години, повръщане (много чести 11,2%), възбуда (чести 3,4%), промени в настроението (чести 2,1%), емоционална нестабилност (чести 1,7%), агресия (чести 8,2 %), необичайно поведение (обща 5,6%) и летаргия (обща, 3,9%) са съобщавани по-често, отколкото в другите възрастови групи или в общия профил на безопасност. При кърмачета и деца на възраст от 1 месец до под 4 години, раздразнителност (много чести 11,7%) и нарушена координация (чести 3,3%) са съобщавани по-често, отколкото при другите възрастови групи, или в общия профил на безопасност.

Двойносляпо, плацебо-контролирано проучване за безопасност при деца с неинфериорен дизайн е оценило когнитивното и невропсихологичното действие на Levetiracetam при деца от 4 до 16-годишна възраст с парциални пристъпи. Установено е, че Levetiracetam не се различава (не е по-лоша) спрямо плацебо по отношение на промяната спрямо изходното ниво на *Leiter-R* внимание и памет, комбиниран скор за изследване на паметта в определената в протокола популация. Резултатите, свързани с поведенческата и емоционална функция, са показали влошаване при лекуваните с Levetiracetam пациенти по отношение на агресивно поведение, измерено по стандартен и систематизиран метод чрез използване на валидиран способ (CBCL – *Achenbach* въпросник за детско поведение).

Въпреки това пациентите, приемали Levetiracetam по време на продължително, отворено проследяващо проучване, не са показали общо влошаване по отношение на поведението или емоционалната функция; нещо повече, показателите за агресивно поведение не са показали влошаване спрямо изходните стойности.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Симптоми

Сомнолентност, тревожност, агресия, понижена степен на съзнание, потискане на дишането и кома са били наблюдавани при предозиране на Levetiracetam.

Мерки при предозиране

След остро предозиране е необходимо изпразване на стомаха чрез стомашна промивка или предизвикване на повръщане. 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: Антиепилептични лекарства, други антиепилептични лекарства, АТС код: N03AX14.

Активното вещество леветирацетам е пиролидоново производно (S-енантиомер на α -етил-2-оксо-1-пиролидин ацетамид), химически без 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 намалява редуцията в потока 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 пристъпи при широк кръг животински модели без да има про-конвулсивен ефект. Първичният метаболит е неактивен. При хора активността по отношение, както на парциалните, така и на генерализираните епилептични състояния (епилептиформно освобождаване /фотопароксизмален отговор) потвърждава широкия фармакологичен спектър на леветирацетам.

Клинична ефикасност и безопасност

Допълващо лечение на парциални пристъпи с или без вторична генерализация при възрастни, юноши, деца и кърмачета на 1 и повече месеца с епилепсия.

При възрастни, ефикасността на леветирацетам е доказана в 3 двойно-слепи, плацебо-контролирани проучвания с 1 000 mg, 2 000 mg или 3 000 mg/ден прилагани като 2 отделни дози с продължителност на лечението до 18 седмици. При сборния анализ, процента на пациентите достигнали 50% или по-високо намаление, спрямо изходното ниво, на честотата на

парциалните пристъпи за седмица при постоянна доза (12/14 седмици) е 27,7%, 31,6% и 41,3% при пациенти приемащи 1 000, 2 000 или 3 000 mg леветирацетам и съответно 12,6% за пациентите приемащи плацебо.

Педиатрична популация

При педиатрични пациенти (от 4 до 16-годишна възраст), ефикасността на леветирацетам е доказана в двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване включващо 198 пациенти и с продължителност на лечението 14 седмици. В това проучване, пациентите получавали леветирацетам като постоянна доза от 60 mg/kg/дневно (прием два пъти на ден).

44,6% от пациентите приемащи леветирацетам и 19,6% от пациентите приемащи плацебо са имали 50% или по-високо намаление, спрямо изходното ниво, на честотата на парциалните пристъпи за седмица. При продължително дългосрочно лечение 11,4% от пациентите не са получавали пристъпи поне за 6 месеца и 7,2% за поне 1 година.

При педиатрични пациенти (от 1-месечна до 4-годишна възраст), ефикасността на леветирацетам е установена в двойно-сляпо, плацебо контролирано проучване, включващо 116 пациенти и с продължителност на лечението 5 дни. В това проучване на пациентите е предписана дневна доза от 20 mg/kg, 25 mg/kg, 40 mg/kg или 50 mg/kg перорален разтвор, в зависимост от тяхната възраст. В това проучване е използвана доза от 20 mg/kg/дневно, титрирана до 40 mg/kg/дневно при кърмачета от един месец до 6 месеца и доза от 25 mg/kg/дневно, титрирана до 50 mg/kg/дневно при кърмачета и деца на възраст от 6 месеца до под 4 години. Общата дневна доза е прилагана два пъти дневно.

Първоначалната оценка на ефективността е нивото на отговор (процентът пациенти с $\geq 50\%$ намаление, спрямо изходното ниво, на дневната честота на парциалните пристъпи), определена от заслепен централен четец чрез 48-часово видео ЕЕГ наблюдение. Анализът на ефикасността обхваща 109 пациенти, които са имали поне 24-часово видео ЕЕГ наблюдение през двата периода - на изходното ниво и на оценката. Пациентите, показали отговор, са 43,6% от лекуваните с леветирацетам и 19,6% от пациентите, приемащи плацебо. Резултатите отговарят на съответната възрастова група. При продължително дългосрочно лечение 8,6% от пациентите не са получавали пристъпи поне за 6 месеца и 7,8% за поне 1 година.

Монотерапия при лечение на парциални пристъпи с или без вторична генерализация при пациенти на 16 и повече години с новодиагностицирана епилепсия.

Ефикасността на леветирацетам като монотерапия е установена в двойно-сляпо, паралелно-групово, неинфериорно сравнение с карбамазепин с контролирано освобождаване (CR) при 576 пациента на 16-годишна възраст или по-възрастни с новодиагностицирана или наскоро диагностицирана епилепсия. Пациентите е трябвало да бъдат единствено с непредизвикани парциални пристъпи или генерализирани тонично-клонични пристъпи. Пациентите са определени по случаен начин да приемат карбамазепин CR 400-1 200 mg/ден или леветирацетам 1 000-3 000 mg/ден, като продължителността на лечението е до 121 седмици в зависимост от отговора.

Липса на пристъпи за 6 месеца е достигната при 73,0% от пациентите приемащи леветирацетам и при 72,8% от пациентите приемащи карбамазепин, установената абсолютна разлика между терапиите е 0,2% (95% CI: -7,8 8,2). Повече от половината от пациентите остават без да получават пристъпи за 12 месеца (56,6% и 58,5% съответно от пациентите на леветирацетам и карбамазепин CR).

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

Допълващо лечение на миоклонични пристъпи при възрастни и юноши на 12 и повече години с ювенилна миоклонична епилепсия.

Ефикасността на леветирацетам е установена в двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване с продължителност 16 седмици при пациенти на 12-годишна възраст или по-възрастни страдащи от идиопатична генерализирана епилепсия с миоклонични пристъпи от различни синдроми. Повечето пациенти са били с ювенилна миоклонична епилепсия.

В това проучване дозата на леветирацетам е била 3 000 mg/ден разделена на 2 приема. 58,3% от пациентите приемащи леветирацетам и 23,3% от пациентите на плацебо са с поне 50% намаление на дните през седмицата с миоклонични пристъпи. При продължително дългосрочно лечение 28,6% от пациентите не са получавали миоклонични пристъпи за поне 6 месеца и 21,0% за поне 1 година.

Допълващо лечение на първично генерализирани тонично-клонични пристъпи при възрастни и юноши на 12 и повече години с идиопатична генерализирана епилепсия.

Ефикасността на леветирацетам е доказана в 24 седмично двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване включващо възрастни, юноши и ограничен брой деца страдащи от идиопатична генерализирана епилепсия с първично генерализирани тонично-клонични (ПГТК) пристъпи от различни синдроми (ювенилна миоклонична епилепсия, ювенилна абсанс епилепсия, детска абсанс епилепсия или епилепсия с grand mal пристъпи при събуждане). В това проучване, дозата на леветирацетам е била 3 000 mg/ден при възрастни или 60 mg/kg/ден при деца, приемани като 2 отделни дози.

72,2% от пациентите приемащи леветирацетам и 45,2% от пациентите на плацебо са с 50% или по-голямо намаление на честотата на ПГТК пристъпи за седмица. При продължително дългосрочно лечение 47,4% от пациентите не са получавали тонично-клонични пристъпи за поне 6 месеца и 31,5% не са получавали тонично-клонични пристъпи за поне 1 година.

5.2 Фармакокинетични свойства

Леветирацетам има висока степен на разтворимост и проникване. Фармакокинетичният му профил е линеен с ниска интра-индивидуална и интер-индивидуална вариабилност. Няма промяна в клирънса след многократно приложение. Няма данни за съществена вариабилност по отношение на пола, расата и циркадният ритъм. Фармакокинетичният 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 леветирацетам изразени в mg/kg телесна маса. Ето защо не е необходимо следене на плазмените нива леветирацетам.

При възрастни и деца е установена значима взаимовръзка между слюнчената и плазмена концентрация (съотношението слюнка/плазма по отношение на концентрацията варира от 1 до 1,7 при оралната таблетна форма и 4 часа след приема на пероралния разтвор).

Възрастни и юноши

Абсорбция

Леветирацетам се абсорбира бързо след перорално приложение. Абсолютната перорална бионаличност е близка до 100%. Пикови плазмени концентрации (C_{max}) се достигат 1,3 часа след приема. Стационарно състояние се достига след два дни при схема на приемане 2 пъти дневно.

Пиковите концентрации (C_{max}) са обичайно 31 $\mu\text{g/ml}$ и 43 $\mu\text{g/ml}$ съответно след еднократна доза 1 000 mg и многократно, два пъти дневно приложение на 1 000 mg.

Степента на абсорбция не зависи от дозата и не се влияе от храната.

Разпределение

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

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

Установени са също и два второстепенни метаболита. Единият се получава от хидроксилането (1,6% от дозата), а другият от отварянето на пиролидоновия пръстен (0,9% от дозата). Другите 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 неговият първичен метаболит не инхибират изоформите на главния чернодробен комплекс у хората - цитохром P₄₅₀ (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 и 1A2), глюкоронил трансферазата (UGT1A1 и UGT1A6) и епоксид хидроксилазната активност. В допълнение, леветирацетам не въздейства *in vitro* върху глюкуронирането на валпроева киселина.

В култури от човешки хепатоцити леветирацетам оказва слаб или никакъв ефект върху CYP1A2, SULT1E1 или UGT1A1. Леветирацетам слабо индуцира CYP2B6 и CYP3A4. *In vitro* данните и *in vivo* данните за взаимодействия с пероралните контрацептиви, дигоксин и варфарин показват, че *in vivo* не се очаква значимо индуциране на ензими. Затова малко вероятно е взаимодействие на Levetiracetam с други вещества.

Елиминиране

Плазменият полуживот при възрастни е 7 ± 1 часа и не варира в зависимост от дозата, пътя на прилагане и многократния прием. Средният общ телесен клирънс е 0,96 ml/min/kg.

Главният път на екскреция е чрез урината за средно 95% от дозата (приблизително 93% от приетата доза се отделят в рамките на 48 часа). Отделянето чрез изпражненията е само за 0,3% от дозата.

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

Реналният клирънс на леветирацетам и *usb* 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 първичният метаболит също се отделя чрез тубулна секреция в допълнение на гломерулната филтрация.

Елиминирането на леветирацетам корелира с креатининовия клирънс.

Хора в старческа възраст

При пациенти в старческа възраст полуживотът е увеличен с около 40% (10 до 11 часа). Това е свързано с намаляване на бъбречната функция при тази популация (вж. точка 4.2).

Бъбречно увреждане

Привидният телесен клирънс на леветирацетам и неговия първичен метаболит корелира с креатининовия клирънс. Ето защо се препоръчва адаптиране на поддържащата дневна доза на леветирацетам на базата на креатининовия клирънс при пациенти със средно до тежко бъбречно увреждане (вж. точка 4.2).

При пациенти с терминална бъбречна недостатъчност и анурия, полуживотът е приблизително 25 и 3,1 часа съответно през интердиализния и интрадиализния период.

По време на обичайната 4-ри часова диализна процедура фракционно се отделят 51% от леветирацетам.

Чернодробно увреждане

При пациенти с лека до умерена степен на чернодробно увреждане не се наблюдава значителна промяна в клирънса на леветирацетам. При повечето пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане клирънсът на леветирацетам е намален с повече от 50% поради съпътстващо бъбречно увреждане (вж. точка 4.2).

Педиатрична популация

Деца (4 до 12 години)

След приемане на единична доза (20 mg/kg) от деца (6-12 години) с епилепсия, полуживотът на леветирацетам е 6,0 часа. Привидният коригиран към телесното тегло 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. Полуживотът е около 5 часа. Привидният телесен клирънс е 1,1 ml/min/kg.

Кърмачета и деца (от 1 месец до 4 години)

След приложението на единична доза (20 mg/kg) на 100 mg/ml перорален разтвор при деца (от 1 месец до 4 години) с епилепсия, леветирацетам се абсорбира бързо, като пикови плазмени концентрации се достигат 1 час след приема. Фармакокинетичните резултати показват, че полуживотът е по-кратък (5,3 часа), в сравнение с това при възрастни (7,2 часа), а привидният телесен клирънс е по-ускорен (1,5 ml/min/kg), в сравнение с този при възрастни (0,96 ml/min/kg).

В популационния фармакокинетичен анализ, проведен при пациенти от 1-месечна до 16-годишна възраст, телесното тегло е значимо свързано с привидния телесен клирънс (клирънсът се повишава с повишаването на телесното тегло) и телесния обем на разпределение. Възрастта също влияе върху двата параметъра. Този ефект е изразен при по-скоро кърмачетата и намалява при увеличение на възрастта, като става незначителен около 4-годишна възраст.

В двата популационни фармакокинетични анализа се наблюдава около 20% нарастване на привидният телесен клирънс на леветирацетам, когато се прилага съвместно с ензим-индуциращите антиепилептични лекарства.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклиничните данни, съгласно общоприетите изследвания на безопасността, фармакологията, генотоксичността и карциногенността, 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 с възможна връзка с клиничната употреба, са чернодробните промени, показващи адаптивния отговор, като нарастване на теглото и центрилобуларна хипертрофия, мастна инфилтрация и повишаване на чернодробните ензими в плазмата.

Не са наблюдавани нежелани ефекти върху мъжката и женската фертилност или репродукционната способност при плъхове в дози до 1 800 mg/kg/ден (x 6 MRHD на mg/m² или базата на експозицията) при родителите и F1 поколение.

Проведени са две ембрио-феталното (ЕФР) развитие при плъхове с 400, 1 200 и 3 600 mg/kg/ден. При 3 600 mg/kg/ден в само едно от 2 ЕФР проучвания е имало слабо намаление в теглото на зародиша, свързано с гранично повишение на промени в скелета/малки аномалии. Липсва ефект върху смъртността на ембрионите и липсва повишение на честотата на малформациите. NOAEL (No Observed Adverse Effect Level, Ниво, при което не се наблюдават нежелани реакции) е 3 600 mg/kg/ден при бременни женски плъхове (x 12 максималната препоръчана дневна доза при хора МПДХ, на mg/m² база) и 1 200 mg/kg/ден при фетусите.

Проведени са четири проучвания на ембрио-феталното развитие при зайци, покриващи дози от 200, 600, 800, 1 200 и 1 800 mg/kg/ден. Доза от 1 800 mg/kg/ден е предизвикала забележима токсичност при майката и намаление на теглото на плода, свързано с повишен риск от плод със сърдечно-съдови/скелетни аномалии. NOAEL е < 200 mg/kg/ден при майката и 200 mg/kg/ден при плода (равно на МПДХ на mg/m² база).

Пери- и постнатално проучване на развитието при плъхове с дози леветирацетам от 70, 350 и 1 800 mg/kg/ден. NOAEL е ≥ 1800 mg/kg/ден за F0 женски и за преживаемостта, растежа и развитието на F1 поколение до отбиването им (x 6 МПДХ на mg/m² база).

Проучвания на развитието в неонатална и млада възраст при животни (плъхове и кучета) не показват нежелани ефекти по отношение на стандартното развитие или съзряване при дози до 1800 mg/kg/дневно (x 6 – x 17 МПДХ на mg/m² база).

Оценка на риска за околната среда (ERA)

Малко вероятно е употребата на Levetiracetam Accord в съответствие с продуктовата информация да доведе до нежелателно въздействие върху околната среда (вж. точка 6.6).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката:

Кроскармелоза натрий

Повидон К-30

Силициев диоксид, колоиден безводен

Магнезиев стеарат (E470b)

Филмово покритие:

Поливинилов алкохол

Титанов диоксид (E171)

Макрогол

Талк

Железен оксид жълт (E172)

6.2 Несъвместимости

Не е приложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква особени условия за съхранение.

6.5 Данни за опаковката

PVC/алуминиеви блистери:

Единична опаковка, която съдържа 10, 20, 30, 50, 60, 100, 200 таблетки.

Опаковка в единична доза (перфориран блистер за единична доза), която съдържа 30 x 1, 60 x 1 и 100 x 1 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Accord Healthcare Limited
Sage House, 319 Pinner Road,
North Harrow, Middlesex HA1 4HF,
Великобритания

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/11/712/008-014 (10/20/30/50/60/100/200 таблетки в PVC/алуминиеви блистери)

EU/1/11/712/032-034 (30/60/100 таблетки в блистер за единична доза)

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

03/10/2011

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Levetiracetam Accord 750 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 750 mg леветирацетам (levetiracetam).

Помощни вещества с известно действие:

Всяка филмирана таблетка съдържа 0,013 mg Сънсет жълто FCF (E110).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Таблетката може да бъде разделена на две равни половини.

Розова, елипсоидна, двойноизпъкнала, с вдлъбнато релефно означение "L 66" и делителна черта от едната страна и гладка от другата страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Levetiracetam е показан за монотерапия при лечение на парциални пристъпи със или без вторична генерализация при възрастни и юноши на 16 и повече години с новодиагностицирана епилепсия.

Levetiracetam е показан за допълващо лечение на:

- парциални пристъпи със или без вторична генерализация при възрастни, юноши, деца и кърмачета на 1 и повече месеца с епилепсия.
- миоклонични пристъпи при възрастни и юноши на 12 и повече години с ювенилна миоклонична епилепсия.
- първично генерализирани тонично-клонични пристъпи при възрастни и юноши на 12 и повече години с идиопатична генерализирана епилепсия.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Монотерапия при възрастни и юноши на 16 и повече години

Препоръчителната начална доза е 250 mg два пъти дневно, която след две седмици да се повиши на първоначална терапевтична доза от 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 1 500 mg два пъти дневно.

Допълващо лечение при 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 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.

Специални популации

По-възрастни хора (65 години и по-възрастни)

Препоръчва се адаптиране на дозата при пациенти в старческа възраст с нарушена бъбречна функция (вж. по-долу “Бъбречно увреждане”).

Бъбречно увреждане

Дневната доза трябва да се индивидуализира в зависимост от бъбречната функция.

При възрастни пациенти използвайте приложената по-долу таблица за адаптиране на дозата. За прилагане на тази таблица е необходимо да се знае креатининовия клирънс на пациента, изразен в ml/min (CLcr). При възрастни и юноши с тегло над 50 kg CLcr в ml/min може да се определи от серумния креатинин (mg/dl) чрез следната формула:

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

Като CLcr се адаптира спрямо телесната повърхност (BSA) както следва:

$$\text{CLcr (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = \frac{\text{CLcr (ml/min)}}{\text{BSA пациент (m}^2\text{)}} \times 1,73$$

Адаптиране на дозата при възрастни и юноши с тегло над 50 kg с нарушена бъбречна функция:.

Група	Креатининов клирънс (ml/min/1,73m ²)	Доза и честота на прилагане
Нормална функция	≥ 80	500 до 1 500 mg два пъти дневно
Лека степен на нарушена функция	50-79	500 до 1 000 mg два пъти дневно
Умерена степен на нарушена функция	30-49	250 до 750 mg два пъти дневно
Тежка степен на нарушена функция	< 30	250 до 500 mg два пъти дневно
Пациенти в краен стадий на бъбречна недостатъчност подлежащи на диализа ⁽¹⁾	-	500 до 1 000 mg веднъж дневно ⁽²⁾

⁽³⁾ През първия ден на лечението се препоръчва натоварваща доза от 750 mg леветирацетам

⁽⁴⁾ След диализа се препоръчва допълнителна доза от 250 до 500 mg.

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

CLcr в ml/min/1,73 m² е възможно да се определи от изчисляването на серумния креатинин (mg/dl) за по-малки юноши, деца и кърмачета с помощта на следната формула (формула на Schwartz):

$$\text{CLCr (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = \frac{\text{Височина (cm)} \times \text{ks}}{\text{Серумен креатинин (mg/dl)}}$$

ks= 0,45 при кърмачета до 1-годишна възраст; ks= 0,55 при деца под 13 години и девойки; ks= 0,7 при юноши от мъжки пол.

Адаптиране на дозата при кърмачета, деца и юноши с тегло под 50 kg с нарушена бъбречна функция:

Група	Креатининов клирънс (ml/min/1,73 m ²)	Доза и честота на дозиране ⁽¹⁾	
		Кърмачета от 1 до 6 месеца	Кърмачета от 6 до 23 месеца, деца и юноши с тегло под 50 kg
Нормална	> 80	7 до 21 mg/kg (0,07 до 0,21 ml/kg) два пъти дневно	10 до 30 mg/kg (0,10 до 0,30 ml/kg) два пъти дневно
Лека	50-79	7 до 14 mg/kg (0,07 до 0,14 ml/kg) два пъти дневно	10 до 20 mg/kg (0,10 до 0,20 ml/kg) два пъти дневно
Умерена	30-49	3,5 до 10,5 mg/kg (0,035 до 0,105 ml/kg) два пъти дневно	5 до 15 mg/kg (0,05 до 0,15 ml/kg) два пъти дневно
Тежка	< 30	3,5 до 7 mg/kg (0,035 до 0,07 ml/kg) два пъти дневно	5 до 10 mg/kg (0,05 до 0,10 ml/kg) два пъти дневно
Пациенти в краен стадий на бъбречна недостатъчност, провеждащи диализа	-	7 до 14 mg/kg (0,07 до 0,14 ml/kg) веднъж дневно ^{(2) (4)}	10 до 20 mg/kg (0,10 до 0,20 ml/kg) веднъж дневно ^{(3) (5)}

⁽¹⁾ Levetiracetam перорален разтвор трябва да се използва при дози под 250 mg и при пациенти, които не могат да преглъщат таблетки.

⁽²⁾ Препоръчва се натоварваща доза от 10,5 mg/kg (0,105 ml/kg) през първия ден на лечение с леветирацетам.

⁽³⁾ Препоръчва се натоварваща доза от 15 mg/kg (0,15 ml/kg) през първия ден на лечение с леветирацетам.

⁽⁴⁾ След диализа се препоръчва допълнителна доза от 3,5 до 7 mg/kg (0,035 до 0,07 ml/kg).

⁽⁵⁾ След диализа се препоръчва допълнителна доза от 5 до 10 mg/kg (0,05 до 0,10 ml/kg).

Чернодробно увреждане

При пациенти с лека до умерена степен на чернодробно увреждане не се налага адаптиране на дозата. При пациенти с тежко чернодробно увреждане стойностите на креатининовия клирънс могат да не дадат реална представа за бъбречната недостатъчност. По тази причина при креатининов клирънс < 60 ml/min/1,73 m² се препоръчва 50% намаление на дневната поддържаща доза.

Педиатрична популация

Лекарят трябва да предпише най-подходящата лекарствена форма, във форма и количество на активното вещество в дозова единица, в зависимост от възрастта, теглото и дозата.

Таблетната форма не е адаптирана за употреба при кърмачета и деца на възраст под 6 години.

Levetiracetam перорален разтвор е предпочитаната форма за употреба при тази популация. В допълнение, наличните дозови форми на таблетките не са подходящи за начална терапия при деца с телесно тегло под 25 kg, при пациенти, които не могат да преглъщат таблетки или при

приложение на дози под 250 mg. При всички горепосочени случаи трябва да се използва Levetiracetam перорален разтвор.

Монотерапия

Безопасността и ефективността на Levetiracetam при деца и юноши под 16 години като монотерапия не е установена.

Няма налични данни.

Допълващо лечение при кърмачета на възраст от 6 до 23 месеца, деца (2-11 години) и юноши (12-17 години) с тегло под 50 kg

Levetiracetam перорален разтвор е предпочитана лекарствена форма за употреба при кърмачета и деца под 6 годишна възраст.

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. Промяната в дозата не трябва да надвишава понижаване или повишаване с повече от 10 mg/kg два пъти дневно на всеки две седмици. Трябва да се използва най-ниската ефективна доза.

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

Препоръчителната доза при кърмачета на 6 и повече месеца деца и юноши:

Тегло	Начална доза 10 mg/kg два пъти дневно	Максимална доза 30 mg/kg два пъти дневно
6 kg ⁽¹⁾	60 mg (0,6 ml) два пъти дневно	180 mg (1,8 ml) два пъти дневно
10 kg ⁽¹⁾	100 mg (1 ml) два пъти дневно	300 mg (3 ml) два пъти дневно
15 kg ⁽¹⁾	150 mg (1,5 ml) два пъти дневно	450 mg (4,5 ml) два пъти дневно
20 kg ⁽¹⁾	200 mg (2 ml) два пъти дневно	600 mg (6 ml) два пъти дневно
25 kg	250 mg два пъти дневно	750 mg два пъти дневно
над 50 kg ⁽²⁾	500 mg два пъти дневно	1 500 mg два пъти дневно

⁽³⁾ При деца с телесно тегло 25 kg или по-малко се препоръчва лечението да започне с Levetiracetam 100 mg/ml перорален разтвор

⁽⁴⁾ Дозата при деца и юноши над 50 kg е като тази при възрастни.

Допълнително лечение при кърмачета на възраст от 1 до 6 месеца

При кърмачета се прилага перорален разтвор.

Начин на приложение

Филмирани таблетки трябва да се приемат през устата, поглъщат се с достатъчно количество течност и може да се приемат със или без храна. Дневната доза се прилага като се разделя на две равни дози.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към други пиролдинови производни, или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Спиране на лечението

Според съвременната клинична практика, ако се налага спиране на лечението с Levetiracetam, то това трябва да става постепенно (например при възрастни и юноши над 50 kg: дозата се

намалява с по 500 mg, два пъти дневно, всеки 2 до 4 седмици; при кърмачета над 6 месеца, деца и юноши с тегло под 50 kg: намаляване на дозата с не повече от 10 mg/kg два пъти дневно, всеки две седмици; при кърмачета (под 6 месеца): намаляване на дозата с не повече от 7 mg/kg два пъти дневно, всеки две седмици).

Бъбречна недостатъчност

Прилагането на Levetiracetam при пациенти с бъбречно увреждане изисква адаптиране на дозата. При пациенти с тежко нарушение на чернодробната функция се препоръчва оценка на бъбречната функция преди определяне на дозата (вж. точка 4.2).

Самоубийство

При пациенти, лекувани с антиепилептични лекарства (включително леветирацетам) са съобщавани самоубийство, опит за самоубийство, суицидна идеация и поведение. Мета анализ на рандомизирани, плацебо контролирани изпитвания на антиепилептични лекарствени продукти показва малък, но повишен риск от поява на суицидни мисли и поведение. Механизмът на този риск не е известен.

Затова пациентите трябва да бъдат проследявани за признаци на депресия и/или суицидна идеация и поведение и трябва да се предприеме съответното лечение. Пациентите (и хората, които се грижат за тях) трябва да бъдат посъветвани да потърсят лекарски съвет, в случай, че се появят признаци на депресия и/или суицидна идеация или поведение.

Педиатрична популация

Таблетната форма не е подходяща за прилагане при кърмачета и деца под 6-годишна възраст.

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

Безопасността и ефикасността на леветирацетам не е напълно установена при кърмачета с епилепсия под 1 година. Само 35 кърмачетас парциални пристъпи под 1 година са били включени в клинични проучвания, от които само 13 са били на възраст < 6 месеца.

Levetiracetam Accord съдържа сънсет жълто (E 110), което може да причини алергични реакции.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Антиепилептични лекарствени продукти

Данните от клинични проучвания при възрастни, преди пускане в продажба показват, че Levetiracetam 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 Levetiracetam.

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 перорално приложен леветирацетам не повлиява стационарните серумни концентрации на едновременно прилаганите карбамазепин и валпроат. Въпреки това данните предполагат 20% по-висок клирънс на леветирацетам при деца, приемащи ензим-индуциращи антиепилептични лекарствени продукти. Не се налага адаптиране на дозата.

Пробенецид

Установено е, че пробенецид (500 mg четири пъти дневно), блокер 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, екскретиращи се чрез активна тубулна секреция, могат също да намалят реналния клирънс на метаболита. Ефектът на леветирацетам върху пробенецид не е проучен, както не е установен и ефектът му върху други активно секретирани лекарства, като НСПВЛ, сулфонамиди и метотрексат.

Орални контрацептиви и други фармакокинетични взаимодействия

Леветирацетам 1 000 mg дневно не повлиява фармакокинетиката на оралните контрацептиви (етинилестрадиол и левоноргестрел); ендокринните параметри (лутенизиращ хормон и прогестерон) не се променят. Леветирацетам 2 000 mg дневно не повлиява фармакокинетиката на дигоксин и варфарин; протромбиновото време не се променя. Едновременното приемане с дигоксин, орални контрацептиви и варфарин не повлиява фармакокинетиката на леветирацетам.

Антиациди

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

Слабителни

Има изолирани съобщения за намаление на ефикасността на леветирацетам, когато осмотичното слабително макрогол се прилага едновременно с перорален леветирацетам. Следователно, макрогол не трябва да се приема през устата в продължение на един час преди и един час след приема на леветирацетам.

Храна и алкохол

Степента на абсорбция на леветирацетам не се променя от храната, но скоростта на абсорбция е слабо понижена.

Няма данни за взаимодействие на леветирацетам с алкохол.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Пост-маркетинговите данни от няколко проспективни регистри за бременност са документирали резултати от над 1000 жени, приемащи като монотерапия леветирацетам, по време на първия триместър на бременността. Като цяло, тези данни не показват значително увеличаване на риска от основните вродени малформации, въпреки че тератогенния риск не може да се изключи напълно. Лечението с множество антиепилептични лекарствени продукти е свързано с по-висок риск от вродени малформации, отколкото монотерапията и затова трябва да се помисли за монотерапия. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Levetiracetam не се препоръчва по време на бременност и при жени с детероден потенциал, използващи контрацепция, освен в случаите на клинична необходимост. Както при други антиепилептични лекарствени продукти, физиологичните промени по време на бременността може да повлияят концентрацията на леветирацетам. По време на бременността се наблюдава понижаване на плазмените концентрации на леветирацетам. Понижаването е по-изразено през третия триместър (до 60% от изходното ниво преди бременността). Затова на бременните жени трябва да се осигурят подходящи медицински грижи. Прекъсването на антиепилептичното лечение може да доведе до влошаване на заболяването, което може да причини увреждане на майката и плода.

Кърмене

Леветирацетам се отделя в кърмата, затова кърменето не е препоръчително.

Ако обаче лечението с леветирацетам е наложително в периода на кърмене, съотношението полза/риск трябва да бъде оценено при отчитане на значението на кърменето.

Фертилитет

Не са открити данни за влиянието върху фертилитета при проучвания върху животни (вж. точка 5.3). Няма клинични данни, потенциалния риск за хора не е известен.

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 се препоръчва повишено 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

Обобщение на профила на безопасност

Профилът на нежеланите събития, представени по-долу, се основава на анализа на сборни плацебо-контролирани клинични изследвания за всички изследвани показания, включващи общо 3416 пациенти, лекувани с леветирацетам. Тези данни са допълнени с употребата на леветирацетам в съответните отворени разширени проучвания, както и пост-маркетинговия опит. Най-често съобщаваните нежелани реакции са назофарингит, сънливост, главоболие, умора и световъртеж. Профилът на безопасност на леветирацетам е като цяло подобен при различните възрастови групи (възрастни и педиатрични пациенти), както и в рамките на одобрените индикации свързани с епилепсията.

Табулиран списък на нежеланите лекарствени реакции

Съобщените нежелани лекарствени реакции при клинични изпитвания (при възрастни, юноши, деца и кърмачета над 1 месец) или от постмаркетинговия опит са изброени по системо-органен клас и по честота. Честотата е дефинирана, както следва: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) и много редки ($< 1/10\ 000$).

MedDRA SOC	Категории на честота			
	Много чести	Чести	Нечести	Редки
<u>Инфекции и инфестации</u>	назофарингити			инфекции
<u>Нарушения на кръвта и лимфната система</u>			тромбоцитопения, левкопения	панцитопения, неутропения, агранулоцитоза
<u>Нарушения на имунната система</u>				Лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS)
<u>Нарушения на метаболизма и храненето</u>		анорексия	намаляване на теллото, повишаване на теллото	хипонатриемия
<u>Психични нарушения</u>		депресия, враждебност/агресивност, безпокойство, безсъние, нервност/	опит за самоубийство, суицидна идеация, психотично разстройство, необичайно	извършено самоубийство, личностни нарушения, абнормно мислене

		раздразнителност	поведение , халюцинации , гняв , състояние на объркване , паническа атака, емоционална нестабилност/про мени в настроението, тревожност	
<u>Нарушения на нервната система</u>	сомнолентност, главоболие	конвулсии, нарушение на равновесието, замаяност, летаргия, тремор	амнезия, нарушение на паметта, нарушена координация / атаксия, парестезия , нарушение на вниманието	хореоатетоза , дискинезия , хиперкинезия
<u>Нарушения на очите</u>			диплопия, замъглено зрение	
<u>Нарушения на ухото и лабиринта</u>		вертиго		
<u>Респираторни, гърдни и медиастинални нарушения</u>		кашлица		
<u>Стомашно-чревни нарушения</u>		болки в корема, диария, диспепсия, повръщане, гадене		панкреатит
<u>Хепатобилиарни нарушения</u>			абнормни результати при функционални чернодробни тестове	чернодробна недостатъчност , хепатит
<u>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</u>		обрив	алопеция , екзема, пруритус,	токсична епидермална некролиза , синдром на Stevens-Johnson , еритема мултиформе
<u>Нарушения на мускулно- скелетната система и съединителната тъкан</u>			мускулна слабост, миалгия	
<u>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</u>		астения/умора		
<u>Наранявания,</u>			нараняване	

<u>отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции</u>				
---	--	--	--	--

Описание на избрани нежелани реакции

Рискът от анорексия е по-висок, когато топирамаат се прилага едновременно с леветирацетам.

При няколко случая на алоpecia се наблюдава възстановяване след преустановяване на леветирацетам. При някои от случаите на панцитопения е установено подтискане на костния мозък.

Педиатрична популация

При пациенти на възраст от 1 месец до под 4 години, общо 190 пациенти са били лекувани с леветирацетам в плацебо-контролирани и отворени разширени проучвания. Шестдесет (60) от тези пациенти са били лекувани с леветирацетам в плацебо-контролирани проучвания. При пациенти на възраст 4-16 години, общо 645 пациенти са били лекувани с леветирацетам в плацебо-контролирани и отворени разширени проучвания. В плацебо-контролирани проучвания 233 от тези пациенти са били лекувани с леветирацетам. В тези две педиатрични възрастови групи, тези данни са допълнени с пост-маркетингов опит за употреба на леветирацетам.

Профилът на нежеланите събития на леветирацетам е по принцип подобен при различните възрастови групи и в рамките на одобрените показания, свързани с епилепсията. Безопасността при педиатрични пациенти в плацебо-контролирани клинични проучвания са в съответствие с профила на безопасност на леветирацетам при възрастни, с изключение на поведенческите и психиатрични нежелани реакции, които са по-чести при деца отколкото при възрастни. При деца и юноши на възраст от 4 до 16 години, повръщане (много чести 11,2%), възбуда (чести 3,4%), промени в настроението (чести 2,1%), емоционална нестабилност (чести 1,7%), агресия (чести 8,2 %), необичайно поведение (обща 5,6%) и летаргия (обща, 3,9%) са съобщавани по-често, отколкото в другите възрастови групи или в общия профил на безопасност. При кърмачета и деца на възраст от 1 месец до под 4 години, раздразнителност (много чести 11,7%) и нарушена координация (чести 3,3%) са съобщавани по-често, отколкото при другите възрастови групи, или в общия профил на безопасност.

Двойносляпо, плацебо-контролирано проучване за безопасност при деца с неинфериорен дизайн е оценило когнитивното и невропсихологичното действие на Levetiracetam при деца от 4 до 16-годишна възраст с парциални пристъпи. Установено е, че Levetiracetam не се различава (не е по-лоша) спрямо плацебо по отношение на промяната спрямо изходното ниво на *Leiter-R* внимание и памет, комбиниран скор за изследване на паметта в определената в протокола популация. Резултатите, свързани с поведенческата и емоционална функция, са показали влошаване при лекуваните с Levetiracetam пациенти по отношение на агресивно поведение, измерено по стандартен и систематизиран метод чрез използване на валидиран способ (CBCL – *Achenbach* въпросник за детско поведение).

Въпреки това пациентите, приемали Levetiracetam по време на продължително, отворено проследяващо проучване, не са показали общо влошаване по отношение на поведението или емоционалната функция; нещо повече, показателите за агресивно поведение не са показали влошаване спрямо изходните стойности.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Симптоми

Сомнолентност, тревожност, агресия, понижена степен на съзнание, потискане на дишането и кома са били наблюдавани при предозиране на Levetiracetam.

Мерки при предозиране

След остро предозиране е необходимо изпразване на стомаха чрез стомашна промивка или предизвикване на повръщане. 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: Антиепилептични лекарства, други антиепилептични лекарства, АТС код: N03AX14.

Активното вещество леветирацетам е пиролидоново производно (S-енантиомер на α -етил-2-оксо-1-пиролидин ацетамид), химически без 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 проучванията 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 намалява редуцията в потока в GABA- и глицин-зависимите каналчета, индуцирани от цинк и β -карболини. Нещо повече, в *in vitro* проучванията, 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 изяснен 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 пристъпи при широк кръг животински модели без да има про-конвулсивен ефект. Първичният метаболит е неактивен. При хора активността по отношение, както на парциалните, така и на генерализираните епилептични състояния (епилептиформно освобождаване /фотопароксизмален отговор) потвърждава широкия фармакологичен спектър на леветирацетам.

Клинична ефикасност и безопасност

Допълващо лечение на парциални пристъпи с или без вторична генерализация при възрастни, юноши, деца и кърмачета на 1 и повече месеца с епилепсия.

При възрастни, ефикасността на леветирацетам е доказана в 3 двойно-слепи, плацебо-контролирани проучвания с 1 000 mg, 2 000 mg или 3 000 mg/ден прилагани като 2 отделни дози с продължителност на лечението до 18 седмици. При сборния анализ, процента на пациентите достигнали 50% или по-високо намаление, спрямо изходното ниво, на честотата на парциалните пристъпи за седмица при постоянна доза (12/14 седмици) е 27,7%, 31,6% и 41,3% при пациенти приемащи 1 000, 2 000 или 3 000 mg леветирацетам и съответно 12,6% за пациентите приемащи плацебо.

Педиатрична популация

При педиатрични пациенти (от 4 до 16-годишна възраст), ефикасността на леветирацетам е доказана в двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване включващо 198 пациенти и с продължителност на лечението 14 седмици. В това проучване, пациентите получавали леветирацетам като постоянна доза от 60 mg/kg/дневно (прием два пъти на ден).

44,6% от пациентите приемащи леветирацетам и 19,6% от пациентите приемащи плацебо са имали 50% или по-високо намаление, спрямо изходното ниво, на честотата на парциалните пристъпи за седмица. При продължително дългосрочно лечение 11,4% от пациентите не са получавали пристъпи поне за 6 месеца и 7,2% за поне 1 година.

При педиатрични пациенти (от 1-месечна до 4-годишна възраст), ефикасността на леветирацетам е установена в двойно-сляпо, плацебо контролирано проучване, включващо 116 пациенти и с продължителност на лечението 5 дни. В това проучване на пациентите е предписана дневна доза от 20 mg/kg, 25 mg/kg, 40 mg/kg или 50 mg/kg перорален разтвор, в зависимост от тяхната възраст. В това проучване е използвана доза от 20 mg/kg/дневно, титрирана до 40 mg/kg/дневно при кърмачета от един месец до 6 месеца и доза от 25 mg/kg/дневно, титрирана до 50 mg/kg/дневно при кърмачета и деца на възраст от 6 месеца до под 4 години. Общата дневна доза е прилагана два пъти дневно.

Първоначалната оценка на ефективността е нивото на отговор (процентът пациенти с $\geq 50\%$ намаление, спрямо изходното ниво, на дневната честота на парциалните пристъпи), определена от заслепен централен четец чрез 48-часово видео ЕЕГ наблюдение. Анализът на ефикасността обхваща 109 пациенти, които са имали поне 24-часово видео ЕЕГ наблюдение през двата периода - на изходното ниво и на оценката. Пациентите, показали отговор, са 43,6% от лекуваните с леветирацетам и 19,6% от пациентите, приемащи плацебо. Резултатите отговарят на съответната възрастова група. При продължително дългосрочно лечение 8,6% от пациентите не са получавали пристъпи поне за 6 месеца и 7,8% за поне 1 година.

Монотерапия при лечение на парциални пристъпи с или без вторична генерализация при пациенти на 16 и повече години с новодиагностицирана епилепсия.

Ефикасността на леветирацетам като монотерапия е установена в двойно-сляпо, паралелно-групово, неинфериорно сравнение с карбамазепин с контролирано освобождаване (CR) при 576 пациента на 16-годишна възраст или по-възрастни с новодиагностицирана или наскоро диагностицирана епилепсия. Пациентите е трябвало да бъдат единствено с непредизвикани парциални пристъпи или генерализирани тонично-клонични пристъпи. Пациентите са определени по случаен начин да приемат карбамазепин CR 400-1 200 mg/ден или леветирацетам 1 000-3 000 mg/ден, като продължителността на лечението е до 121 седмици в зависимост от отговора.

Липса на пристъпи за 6 месеца е достигната при 73,0% от пациентите приемащи леветирацетам и при 72,8% от пациентите приемащи карбамазепин, установената абсолютна разлика между

терапии е 0,2% (95% CI: -7,8 8,2). Повече от половината от пациентите остават без да получават пристъпи за 12 месеца (56,6% и 58,5% съответно от пациентите на леветирацетам и карбамазепин CR).

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

Допълващо лечение на миоклонични пристъпи при възрастни и юноши на 12 и повече години с ювенилна миоклонична епилепсия.

Ефикасността на леветирацетам е установена в двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване с продължителност 16 седмици при пациенти на 12-годишна възраст или по-възрастни страдащи от идиопатична генерализирана епилепсия с миоклонични пристъпи от различни синдроми. Повечето пациенти са били с ювенилна миоклонична епилепсия.

В това проучване дозата на леветирацетам е била 3 000 mg/ден разделена на 2 приема. 58,3% от пациентите приемащи леветирацетам и 23,3% от пациентите на плацебо са с поне 50% намаление на дните през седмицата с миоклонични пристъпи. При продължително дългосрочно лечение 28,6% от пациентите не са получавали миоклонични пристъпи за поне 6 месеца и 21,0% за поне 1 година.

Допълващо лечение на първично генерализирани тонично-клонични пристъпи при възрастни и юноши на 12 и повече години с идиопатична генерализирана епилепсия.

Ефикасността на леветирацетам е доказана в 24 седмично двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване включващо възрастни, юноши и ограничен брой деца страдащи от идиопатична генерализирана епилепсия с първично генерализирани тонично-клонични (ПГТК) пристъпи от различни синдроми (ювенилна миоклонична епилепсия, ювенилна абсанс епилепсия, детска абсанс епилепсия или епилепсия с grand mal пристъпи при събуждане). В това проучване, дозата на леветирацетам е била 3 000 mg/ден при възрастни или 60 mg/kg/ден при деца, приемани като 2 отделни дози.

72,2% от пациентите приемащи леветирацетам и 45,2% от пациентите на плацебо са с 50% или по-голямо намаление на честотата на ПГТК пристъпи за седмица. При продължително дългосрочно лечение 47,4% от пациентите не са получавали тонично-клонични пристъпи за поне 6 месеца и 31,5% не са получавали тонично-клонични пристъпи за поне 1 година.

5.2 Фармакокинетични свойства

Леветирацетам има висока степен на разтворимост и проникване. Фармакокинетичният му профил е линеен с ниска интра-индивидуална и интер-индивидуална вариабилност. Няма промяна в клирънса след многократно приложение. Няма данни за съществена вариабилност по отношение на пола, расата и циркадният ритъм. Фармакокинетичният 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 леветирацетам изразени в mg/kg телесна маса. Ето защо не е необходимо следене на плазмените нива леветирацетам.

При възрастни и деца е установена значима взаимовръзка между слюнчената и плазмена концентрация (съотношението слюнка/плазма по отношение на концентрацията варира от 1 до 1,7 при оралната таблетна форма и 4 часа след приема на пероралния разтвор).

Възрастни и юноши

Абсорбция

Леветирацетам се абсорбира бързо след перорално приложение. Абсолютната перорална бионаличност е близка до 100%. Пикови плазмени концентрации (C_{max}) се достигат 1,3 часа след приема. Стационарно състояние се достига след два дни при схема на приемане 2 пъти дневно.

Пиковите концентрации (C_{max}) са обичайно 31 $\mu\text{g/ml}$ и 43 $\mu\text{g/ml}$ съответно след еднократна доза 1 000 mg и многократно, два пъти дневно приложение на 1 000 mg.

Степента на абсорбция не зависи от дозата и не се влияе от храната.

Разпределение

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

Леветирацетам не се метаболизира екстензивно при хора. Главният 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). Другите 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 неговият първичен метаболит не инхибират изоформите на главния чернодробен комплекс у хората - цитохром P₄₅₀ (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 и 1A2), глюкоронил трансферазата (UGT1A1 и UGT1A6) и епоксид хидроксилазната активност. В допълнение, леветирацетам не въздейства *in vitro* върху глюкуронирането на валпроева киселина.

В култури от човешки хепатоцити леветирацетам оказва слаб или никакъв ефект върху CYP1A2, SULT1E1 или UGT1A1. Леветирацетам слабо индуцира CYP2B6 и CYP3A4. *In vitro* данните и *in vivo* данните за взаимодействия с пероралните контрацептиви, дигоксин и варфарин показват, че *in vivo* не се очаква значимо индуциране на ензими. Затова малко вероятно е взаимодействие на Levetiracetam с други вещества.

Елиминиране

Плазменият полуживот при възрастни е 7 ± 1 часа и не варира в зависимост от дозата, пътя на прилагане и многократния прием. Средният общ телесен клирънс е 0,96 ml/min/kg.

Главният път на екскреция е чрез урината за средно 95% от дозата (приблизително 93% от приетата доза се отделят в рамките на 48 часа). Отделянето чрез изпражненията е само за 0,3% от дозата.

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

Реналният 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

първичният метаболит също се отделя чрез тубулна секреция в допълнение на гломерулната филтрация.

Елиминирането на леветирацетам корелира с креатининовия клирънс.

Хора в старческа възраст

При пациенти в старческа възраст полуживотът е увеличен с около 40% (10 до 11 часа). Това е свързано с намаляване на бъбречната функция при тази популация (вж. точка 4.2).

Бъбречно увреждане

Привидният телесен клирънс на леветирацетам и неговия първичен метаболит корелира с креатининовия клирънс. Ето защо се препоръчва адаптиране на поддържащата дневна доза на леветирацетам на базата на креатининовия клирънс при пациенти със средно до тежко бъбречно увреждане (вж. точка 4.2).

При пациенти с терминална бъбречна недостатъчност и анурия, полуживотът е приблизително 25 и 3,1 часа съответно през интердиализния и интрадиализния период.

По време на обичайната 4-ри часова диализна процедура фракционно се отделят 51% от леветирацетам.

Чернодробно увреждане

При пациенти с лека до умерена степен на чернодробно увреждане не се наблюдава значителна промяна в клирънса на леветирацетам. При повечето пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане клирънсът на леветирацетам е намален с повече от 50% поради съпътстващо бъбречно увреждане (вж. точка 4.2).

Педиатрична популация

Деца (4 до 12 години)

След приемане на единична доза (20 mg/kg) от деца (6-12 години) с епилепсия, полуживотът на леветирацетам е 6,0 часа. Привидният коригиран към телесното тегло 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. Полуживотът е около 5 часа. Привидният телесен клирънс е 1,1 ml/min/kg.

Кърмачета и деца (от 1 месец до 4 години)

След приложението на единична доза (20 mg/kg) на 100 mg/ml перорален разтвор при деца (от 1 месец до 4 години) с епилепсия, леветирацетам се абсорбира бързо, като пикови плазмени концентрации се достигат 1 час след приема. Фармакокинетичните резултати показват, че полуживотът е по-кратък (5,3 часа), в сравнение с това при възрастни (7,2 часа), а привидният телесен клирънс е по-ускорен (1,5 ml/min/kg), в сравнение с този при възрастни (0,96 ml/min/kg).

В популационния фармакокинетичен анализ, проведен при пациенти от 1-месечна до 16-годишна възраст, телесното тегло е значимо свързано с привидния телесен клирънс (клирънсът се повишава с повишаването на телесното тегло) и телесния обем на разпределение. Възрастта също влияе върху двата параметъра. Този ефект е изразен при по-скоро кърмачетата и намалява при увеличение на възрастта, като става незначителен около 4-годишна възраст.

В двата популационни фармакокинетични анализа се наблюдава около 20% нарастване на привидният телесен клирънс на леветирацетам, когато се прилага съвместно с ензим-индуциращите антиепилептични лекарства.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклиничните данни, съгласно общоприетите изследвания на безопасността, фармакологията, генотоксичността и карциногенността, 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 с възможна връзка с клиничната употреба, са чернодробните промени, показващи адаптивния отговор, като нарастване на теглото и центрилобуларна хипертрофия, мастна инфилтрация и повишаване на чернодробните ензими в плазмата.

Не са наблюдавани нежелани ефекти върху мъжката и женската фертилност или репродукционната способност при плъхове в дози до 1 800 mg/kg/ден (x 6 MRHD на mg/m² или базата на експозицията) при родителите и F1 поколение.

Проведени са две ембрио-феталното (ЕФР) развитие при плъхове с 400, 1 200 и 3 600 mg/kg/ден. При 3 600 mg/kg/ден в само едно от 2 ЕФР проучвания е имало слабо намаление в теглото на зародиша, свързано с гранично повишение на промени в скелета/малки аномалии. Липсва ефект върху смъртността на ембрионите и липсва повишение на честотата на малформациите. NOAEL (No Observed Adverse Effect Level, Ниво, при което не се наблюдават нежелани реакции) е 3 600 mg/kg/ден при бременни женски плъхове (x 12 максималната препоръчана дневна доза при хора МПДХ, на mg/m² база) и 1 200 mg/kg/ден при фетусите.

Проведени са четири проучвания на ембрио-феталното развитие при зайци, покриващи дози от 200, 600, 800, 1 200 и 1 800 mg/kg/ден. Доза от 1 800 mg/kg/ден е предизвикала забележима токсичност при майката и намаление на теглото на плода, свързано с повишен риск от плод със сърдечно-съдови/скелетни аномалии. NOAEL е < 200 mg/kg/ден при майката и 200 mg/kg/ден при плода (равно на МПДХ на mg/m² база).

Пери- и постнатално проучване на развитието при плъхове с дози леветирацетам от 70, 350 и 1 800 mg/kg/ден. NOAEL е ≥ 1800 mg/kg/ден за F0 женски и за преживяемостта, растежа и развитието на F1 поколение до отбиването им (x 6 МПДХ на mg/m² база).

Проучвания на развитието в неонатална и млада възраст при животни (плъхове и кучета) не показват нежелани ефекти по отношение на стандартното развитие или съзряване при дози до 1800 mg/kg/дневно (x 6 – x 17 МПДХ на mg/m² база).

Оценка на риска за околната среда (ERA)

Малко вероятно е употребата на Levetiracetam Accord в съответствие с продуктовата информация да доведе до нежелателно въздействие върху околната среда (вж. точка 6.6).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката:

Кроскармелоза натрий

Повидон К-30

Силициев диоксид, колоиден безводен

Магнезиев стеарат (E470b)

Филмово покритие:

Поливинилов алкохол
Титанов диоксид (E171)
Макрогол
Талк
Железен оксид червен (E172)
Сънсет жълто FCF (E110)

6.2 Несъвместимости

Не е приложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква особени условия за съхранение.

6.5 Данни за опаковката

PVC/алуминиеви блистери:

Единична опаковка, която съдържа 10, 20, 30, 50, 60, 100, 200 таблетки.

Опаковка в единична доза (перфориран блистер за единична доза), която съдържа 30 x 1, 60 x 1 и 100 x 1 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Accord Healthcare Limited
Sage House, 319 Pinner Road,
North Harrow, Middlesex HA1 4HF,
Великобритания

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/11/712/015-021 (10/20/30/50/60/100/200 таблетки в PVC/алуминиеви блистери)

EU/1/11/712/035-037 (30/60/100 таблетки в блистер за единична доза)

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

03/10/2011

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Levetiracetam Accord 1000 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 1000 mg леветирацетам (levetiracetam).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Таблетката може да бъде разделена на две равни половини.

Бяла до почти бяла, елипсоидна, двойноизпъкнала, с вдлъбнато релефно означение "L 67" и делителна черта от едната страна и гладка от другата страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Levetiracetam е показан за монотерапия при лечение на парциални пристъпи със или без вторична генерализация при възрастни и юноши на 16 и повече години с новодиагностицирана епилепсия.

Levetiracetam е показан за допълващо лечение на:

- парциални пристъпи със или без вторична генерализация при възрастни, юноши, деца и кърмачета на 1 и повече месеца с епилепсия.
- миоклонични пристъпи при възрастни и юноши на 12 и повече години с ювенилна миоклонична епилепсия.
- първично генерализирани тонично-клонични пристъпи при възрастни и юноши на 12 и повече години с идиопатична генерализирана епилепсия.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Монотерапия при възрастни и юноши на 16 и повече години

Препоръчителната начална доза е 250 mg два пъти дневно, която след две седмици да се повиши на първоначална терапевтична доза от 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 1 500 mg два пъти дневно.

Допълващо лечение при 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 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.

Специални популации

По-възрастни хора (65 години и по-възрастни)

Препоръчва се адаптиране на дозата при пациенти в старческа възраст с нарушена бъбречна функция (вж. по-долу “Бъбречно увреждане”).

Бъбречно увреждане

Дневната доза трябва да се индивидуализира в зависимост от бъбречната функция.

При възрастни пациенти използвайте приложената по-долу таблица за адаптиране на дозата. За прилагане на тази таблица е необходимо да се знае креатининовия клирънс на пациента, изразен в ml/min (CLCr). При възрастни и юноши с тегло над 50 kg CLCr в ml/min може да се определи от серумния креатинин (mg/dl) чрез следната формула:

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

Като CLCr се адаптира спрямо телесната повърхност (BSA) както следва:

$$\text{CLCr (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = \frac{\text{CLCr (ml/min)}}{\text{BSA пациент (m}^2\text{)}} \times 1,73$$

Адаптиране на дозата при възрастни и юноши с тегло над 50 kg с нарушена бъбречна функция:

Група	Креатининов клирънс (ml/min/1,73m ²)	Доза и честота на прилагане
Нормална функция	≥ 80	500 до 1 500 mg два пъти дневно
Лека степен на нарушена функция	50-79	500 до 1 000 mg два пъти дневно
Умерена степен на нарушена функция	30-49	250 до 750 mg два пъти дневно
Тежка степен на нарушена функция	< 30	250 до 500 mg два пъти дневно
Пациенти в краен стадий на бъбречна недостатъчност подлежащи на диализа ⁽¹⁾	-	500 до 1 000 mg веднъж дневно ⁽²⁾

⁽⁵⁾ През първия ден на лечението се препоръчва натоварваща доза от 750 mg леветирацетам

⁽⁶⁾ След диализа се препоръчва допълнителна доза от 250 до 500 mg.

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

CLCr в ml/min/1,73 m² е възможно да се определи от изчисляването на серумния креатинин (mg/dl) за по-малки юноши, деца и кърмачета с помощта на следната формула (формула на Schwartz):

$$\text{CLCr (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = \frac{\text{Височина (cm)} \times \text{ks}}{\text{Серумен креатинин (mg/dl)}}$$

ks= 0,45 при кърмачета до 1-годишна възраст; ks= 0,55 при деца под 13 години и девойки; ks= 0,7 при юноши от мъжки пол.

Адаптиране на дозата при кърмачета, деца и юноши с тегло под 50 kg с нарушена бъбречна функция:

Група	Креатининов клирънс (ml/min/1,73 m ²)	Доза и честота на дозиране ⁽¹⁾	
		Кърмачета от 1 до 6 месеца	Кърмачета от 6 до 23 месеца, деца и юноши с тегло под 50 kg
Нормална	> 80	7 до 21 mg/kg (0,07 до 0,21 ml/kg) два пъти дневно	10 до 30 mg/kg (0,10 до 0,30 ml/kg) два пъти дневно
Лека	50-79	7 до 14 mg/kg (0,07 до 0,14 ml/kg) два пъти дневно	10 до 20 mg/kg (0,10 до 0,20 ml/kg) два пъти дневно
Умерена	30-49	3,5 до 10,5 mg/kg (0,035 до 0,105 ml/kg) два пъти дневно	5 до 15 mg/kg (0,05 до 0,15 ml/kg) два пъти дневно
Тежка	< 30	3,5 до 7 mg/kg (0,035 до 0,07 ml/kg) два пъти дневно	5 до 10 mg/kg (0,05 до 0,10 ml/kg) два пъти дневно
Пациенти в краен стадий на бъбречна недостатъчност, провеждащи диализа	-	7 до 14 mg/kg (0,07 до 0,14 ml/kg) веднъж дневно ^{(2) (4)}	10 до 20 mg/kg (0,10 до 0,20 ml/kg) веднъж дневно ^{(3) (5)}

⁽¹⁾ Levetiracetam перорален разтвор трябва да се използва при дози под 250 mg и при пациенти, които не могат да преглъщат таблетки.

⁽²⁾ Препоръчва се натоварваща доза от 10,5 mg/kg (0,105 ml/kg) през първия ден на лечение с леветирацетам.

⁽³⁾ Препоръчва се натоварваща доза от 15 mg/kg (0,15 ml/kg) през първия ден на лечение с леветирацетам.

⁽⁴⁾ След диализа се препоръчва допълнителна доза от 3,5 до 7 mg/kg (0,035 до 0,07 ml/kg).

⁽⁵⁾ След диализа се препоръчва допълнителна доза от 5 до 10 mg/kg (0,05 до 0,10 ml/kg).

Чернодробно увреждане

При пациенти с лека до умерена степен на чернодробно увреждане не се налага адаптиране на дозата. При пациенти с тежко чернодробно увреждане стойностите на креатининовия клирънс могат да не дадат реална представа за бъбречната недостатъчност. По тази причина при креатининов клирънс < 60 ml/min/1,73 m² се препоръчва 50% намаление на дневната поддържаща доза.

Педиатрична популация

Лекарят трябва да предпише най-подходящата лекарствена форма, във форма и количество на активното вещество в дозова единица, в зависимост от възрастта, теглото и дозата.

Таблетната форма не е адаптирана за употреба при кърмачета и деца на възраст под 6 години.

Levetiracetam перорален разтвор е предпочитаната форма за употреба при тази популация. В допълнение, наличните дозови форми на таблетките не са подходящи за начална терапия при деца с телесно тегло под 25 kg, при пациенти, които не могат да преглъщат таблетки или при приложение на дози под 250 mg. При всички горепосочени случаи трябва да се използва Levetiracetam перорален разтвор.

Монотерапия

Безопасността и ефективността на Levetiracetam при деца и юноши под 16 години като монотерапия не е установена.
Няма налични данни.

Допълващо лечение при кърмачета на възраст от 6 до 23 месеца, деца (2-11 години) и юноши (12-17 години) с тегло под 50 kg

Levetiracetam перорален разтвор е предпочитана лекарствена форма за употреба при кърмачета и деца под 6 годишна възраст.

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. Промяната в дозата не трябва да надвишава понижаване или повишаване с повече от 10 mg/kg два пъти дневно на всеки две седмици. Трябва да се използва най-ниската ефективна доза.

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

Препоръчителната доза при кърмачета на 6 и повече месеца, деца и юноши:

Тегло	Начална доза 10 mg/kg два пъти дневно	Максимална доза 30 mg/kg два пъти дневно
6 kg ⁽¹⁾	60 mg (0,6 ml) два пъти дневно	180 mg (1,8 ml) два пъти дневно
10 kg ⁽¹⁾	100 mg (1 ml) два пъти дневно	300 mg (3 ml) два пъти дневно
15 kg ⁽¹⁾	150 mg (1,5 ml) два пъти дневно	450 mg (4,5 ml) два пъти дневно
20 kg ⁽¹⁾	200 mg (2 ml) два пъти дневно	600 mg (6 ml) два пъти дневно
25 kg	250 mg два пъти дневно	750 mg два пъти дневно
над 50 kg ⁽²⁾	500 mg два пъти дневно	1 500 mg два пъти дневно

⁽⁵⁾ При деца с телесно тегло 25 kg или по-малко се препоръчва лечението да започне с Levetiracetam 100 mg/ml перорален разтвор

⁽⁶⁾ Дозата при деца и юноши над 50 kg е като тази при възрастни.

Допълнително лечение при кърмачета на възраст от 1 до 6 месеца

При кърмачета се прилага перорален разтвор.

Начин на приложение

Филмирани таблетки трябва да се приемат през устата, поглъщат се с достатъчно количество течност и може да се приемат със или без храна. Дневната доза се прилага като се разделя на две равни дози.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към други пиролидинови производни, или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Спиране на лечението

Според съвременната клинична практика, ако се налага спиране на лечението с Levetiracetam, то това трябва да става постепенно (например при възрастни и юноши над 50 kg: дозата се намалява с по 500 mg, два пъти дневно, всеки 2 до 4 седмици; при кърмачета над 6 месеца, деца и юноши с тегло под 50 kg: намаляване на дозата с не повече от 10 mg/kg два пъти дневно, всеки две седмици; при кърмачета (под 6 месеца): намаляване на дозата с не повече от 7 mg/kg два пъти дневно, всеки две седмици).

Бъбречна недостатъчност

Прилагането на Levetiracetam при пациенти с бъбречно увреждане изисква адаптиране на дозата. При пациенти с тежко нарушение на чернодробната функция се препоръчва оценка на бъбречната функция преди определяне на дозата (вж. точка 4.2).

Самоубийство

При пациенти, лекувани с антиепилептични лекарства (включително леветирацетам) са съобщавани самоубийство, опит за самоубийство, суицидна идеация и поведение. Мета анализ на рандомизирани, плацебо контролирани изпитвания на антиепилептични лекарствени продукти показва малък, но повишен риск от поява на суицидни мисли и поведение. Механизмът на този риск не е известен.

Затова пациентите трябва да бъдат проследявани за признаци на депресия и/или суицидна идеация и поведение и трябва да се предприеме съответното лечение. Пациентите (и хората, които се грижат за тях) трябва да бъдат посъветвани да потърсят лекарски съвет, в случай, че се появят признаци на депресия и/или суицидна идеация или поведение.

Педиатрична популация

Таблетната форма не е подходяща за прилагане при кърмачета и деца под 6-годишна възраст.

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

Безопасността и ефикасността на леветирацетам не е напълно установена при кърмачета с епилепсия под 1 година. Само 35 кърмачетас парциални пристъпи под 1 година са били включени в клинични проучвания, от които само 13 са били на възраст < 6 месеца.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Антиепилептични лекарствени продукти

Данните от клинични проучвания при възрастни, преди пускане в продажба показват, че Levetiracetam 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 Levetiracetam.

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 перорално приложен леветирацетам не повлиява стационарните серумни концентрации на едновременно прилаганите карбамазепин и валпроат. Въпреки това данните предполагат 20% по-висок клирънс на леветирацетам при деца, приемащи ензим-индуциращи антиепилептични лекарствени продукти. Не се налага адаптиране на дозата.

Пробенецид

Установено е, че пробенецид (500 mg четири пъти дневно), блокер 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, екскретиращи се чрез активна тубулна секреция, могат също да намалят реналния клирънс на метаболита. Ефектът на леветирацетам върху пробенецид не е проучен, както не е установен и ефектът му върху други активно секретирани лекарства, като НСПВЛ, сулфонамиди и метотрексат.

Орални контрацептиви и други фармакокинетични взаимодействия

Леветирацетам 1 000 mg дневно не повлиява фармакокинетиката на оралните контрацептиви (етинилестрадиол и левоноргестрел); ендокринните параметри (лутеинизиращ хормон и прогестерон) не се променят. Леветирацетам 2 000 mg дневно не повлиява фармакокинетиката на дигоксин и варфарин; протромбиновото време не се променя. Едновременното приемане с дигоксин, орални контрацептиви и варфарин не повлиява фармакокинетиката на леветирацетам.

Антиациди

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

Слабителни

Има изолирани съобщения за намаление на ефикасността на леветирацетам, когато осмотичното слабително макрогол се прилага едновременно с перорален леветирацетам. Следователно, макрогол не трябва да се приема през устата в продължение на един час преди и един час след приема на леветирацетам.

Храна и алкохол

Степента на абсорбция на леветирацетам не се променя от храната, но скоростта на абсорбция е слабо понижена.

Няма данни за взаимодействие на леветирацетам с алкохол.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Пост-маркетинговите данни от няколко проспективни регистри за бременност са документирали резултати от над 1000 жени, приемащи като монотерапия леветирацетам, по време на първия триместър на бременността. Като цяло, тези данни не показват значително увеличаване на риска от основните вродени малформации, въпреки че тератогенния риск не може да се изключи напълно. Лечението с множество антиепилептични лекарствени продукти е свързано с по-висок риск от вродени малформации, отколкото монотерапията и затова трябва да се помисли за монотерапия. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Levetiracetam не се препоръчва по време на бременност и при жени с детероден потенциал, използващи контрацепция, освен в случаите на клинична необходимост. Както при други антиепилептични лекарствени продукти, физиологичните промени по време на бременността може да повлияят концентрацията на леветирацетам. По време на бременността се наблюдава понижаване на плазмените концентрации на леветирацетам. Понижаването е по-изразено през третия триместър (до 60% от изходното ниво преди бременността). Затова на бременните жени трябва да се осигурят подходящи медицински грижи. Прекъсването на антиепилептичното лечение може да доведе до влошаване на заболяването, което може да причини увреждане на майката и плода.

Кърмене

Леветирацетам се отделя в кърмата, затова кърменето не е препоръчително. Ако обаче лечението с леветирацетам е наложително в периода на кърмене, съотношението полза/риск трябва да бъде оценено при отчитане на значението на кърменето.

Фертилитет

Не са открити данни за влиянието върху фертилитета при проучвания върху животни (вж. точка 5.3). Няма клинични данни, потенциалния риск за хора не е известен.

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 се препоръчва повишено 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

Обобщение на профила на безопасност

Профилът на нежеланите събития, представени по-долу, се основава на анализа на сборни плацебо-контролирани клинични изследвания за всички изследвани показания, включващи общо 3416 пациенти, лекувани с леветирацетам. Тези данни са допълнени с употребата на леветирацетам в съответните отворени разширени проучвания, както и пост-маркетинговият опит. Най-често съобщаваните нежелани реакции са назофарингит, сънливост, главоболие, умора и световъртеж. Профилът на безопасност на леветирацетам е като цяло подобен при различните възрастови групи (възрастни и педиатрични пациенти), както и в рамките на одобрените индикации свързани с епилепсията.

Табулиран списък на нежеланите лекарствени реакции

Съобщените нежелани лекарствени реакции при клинични изпитвания (при възрастни, юноши, деца и кърмачета над 1 месец) или от постмаркетинговия опит са изброени по системно-органен клас и по честота. Честотата е дефинирана, както следва: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$) и много редки ($< 1/10\,000$).

MedDRA SOC	Категории на честота			
	Много чести	Чести	Нечести	Редки
<u>Инфекции и инфестации</u>	назофарингити			инфекции
<u>Нарушения на кръвта и лимфната система</u>			тромбоцитопения, левкопения	панцитопения, неутропения, агранулоцитоза
<u>Нарушения на имунната система</u>				Лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS)
<u>Нарушения на метаболизма и храненето</u>		анорексия	намаляване на теллото, повишаване на теллото	хипонатриемия
<u>Психични нарушения</u>		депресия, враждебност/агресивност, безпокойство, безсъние, нервност/раздразнителност	опит за самоубийство, суицидна идеация, психотично разстройство, необичайно поведение, халюцинации, гняв, състояние на объркване, паническа атака, емоционална нестабилност/промени в	извършено самоубийство, личностни нарушения, абнормно мислене

			настроението, тревожност	
<u>Нарушения на нервната система</u>	сомнолентност, главоболие	конвулсии, нарушение на равновесието, замаяност, летаргия, тремор	амнезия, нарушение на паметта, нарушена координация / атаксия, парестезия , нарушение на вниманието	хореоатетоза , дискинезия , хиперкинезия
<u>Нарушения на очите</u>			диплопия, замъглено зрение	
<u>Нарушения на ухото и лабиринта</u>		вертиго		
<u>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</u>		кашлица		
<u>Стомашно-чревни нарушения</u>		болки в корема, диария, диспепсия, повръщане, гадене		панкреатит
<u>Хепатобилиарни нарушения</u>			абнормни резултати при функционални чернодробни тестове	чернодробна недостатъчност , хепатит
<u>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</u>		обрив	алопеция , екзема, пруритус,	токсична епидермална некролиза , синдром на Stevens-Johnson, еритема мултиформе
<u>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</u>			мускулна слабост, миалгия	
<u>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</u>		астения/умора		
<u>Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции</u>			нараняване	

Описание на избрани нежелани реакции

Рискът от анорексия е по-висок, когато топирачат се прилага едновременно с леветирацетам.

При няколко случая на алопеция се наблюдава възстановяване след преустановяване на леветирацетам. При някои от случаите на панцитопения е установено подтискане на костния мозък.

Педиатрична популация

При пациенти на възраст от 1 месец до под 4 години, общо 190 пациенти са били лекувани с леветирацетам в плацебо-контролирани и отворени разширени проучвания. Шестдесет (60) от тези пациенти са били лекувани с леветирацетам в плацебо-контролирани проучвания. При пациенти на възраст 4-16 години, общо 645 пациенти са били лекувани с леветирацетам в плацебо-контролирани и отворени разширени проучвания. В плацебо-контролирани проучвания 233 от тези пациенти са били лекувани с леветирацетам. В тези две педиатрични възрастови групи, тези данни са допълнени с пост-маркетингов опит за употреба на леветирацетам.

Профилът на нежеланите събития на леветирацетам е по принцип подобен при различните възрастови групи и в рамките на одобрените показания, свързани с епилепсията. Безопасността при педиатрични пациенти в плацебо-контролирани клинични проучвания са в съответствие с профила на безопасност на леветирацетам при възрастни, с изключение на поведенческите и психиатрични нежелани реакции, които са по-чести при деца отколкото при възрастни. При деца и юноши на възраст от 4 до 16 години, повръщане (много чести 11,2%), възбуда (чести 3,4%), промени в настроението (чести 2,1%), емоционална нестабилност (чести 1,7%), агресия (чести 8,2 %), необичайно поведение (обща 5,6%) и летаргия (обща, 3,9%) са съобщавани по-често, отколкото в другите възрастови групи или в общия профил на безопасност. При кърмачета и деца на възраст от 1 месец до под 4 години, раздразнителност (много чести 11,7%) и нарушена координация (чести 3,3%) са съобщавани по-често, отколкото при другите възрастови групи, или в общия профил на безопасност.

Двойносляпо, плацебо-контролирано проучване за безопасност при деца с неинфериорен дизайн е оценило когнитивното и невропсихологичното действие на Levetiracetam при деца от 4 до 16-годишна възраст с парциални пристъпи. Установено е, че Levetiracetam не се различава (не е по-лоша) спрямо плацебо по отношение на промяната спрямо изходното ниво на *Leiter-R* внимание и памет, комбиниран скор за изследване на паметта в определената в протокола популация. Резултатите, свързани с поведенческата и емоционална функция, са показали влошаване при лекуваните с Levetiracetam пациенти по отношение на агресивно поведение, измерено по стандартен и систематизиран метод чрез използване на валидиран способ (CBCL – *Achenbach* въпросник за детско поведение).

Въпреки това пациентите, приемали Levetiracetam по време на продължително, отворено проследяващо проучване, не са показали общо влошаване по отношение на поведението или емоционалната функция; нещо повече, показателите за агресивно поведение не са показали влошаване спрямо изходните стойности.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Симптоми

Сомнолентност, тревожност, агресия, понижена степен на съзнание, потискане на дишането и кома са били наблюдавани при предозиране на Levetiracetam.

Мерки при предозиране

След остро предозиране е необходимо изпразване на стомаха чрез стомашна промивка или предизвикване на повръщане. 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: Антиепилептични лекарства, други антиепилептични лекарства, АТС код: N03AX14.

Активното вещество леветирацетам е пиролидиново производно (S-енантиомер на α -етил-2-оксо-1-пиролидин ацетамид), химически без 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 намалява редукцията в потока в ГАВА- 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 пристъпи при широк кръг животински модели без да има про-конвулсивен ефект. Първичният метаболит е неактивен. При хора активността по отношение, както на парциалните, така и на генерализираните епилептични състояния (епилептиформно освобождаване /фотопароксизмален отговор) потвърждава широкия фармакологичен спектър на леветирацетам.

Клинична ефикасност и безопасност

Допълващо лечение на парциални пристъпи с или без вторична генерализация при възрастни, юноши, деца и кърмачета на 1 и повече месеца с епилепсия.

При възрастни, ефикасността на леветирацетам е доказана в 3 двойно-слепи, плацебо-контролирани проучвания с 1 000 mg, 2 000 mg или 3 000 mg/ден прилагани като 2 отделни дози с продължителност на лечението до 18 седмици. При сборния анализ, процента на пациентите достигнали 50% или по-високо намаление, спрямо изходното ниво, на честотата на парциалните пристъпи за седмица при постоянна доза (12/14 седмици) е 27,7%, 31,6% и 41,3% при пациенти приемащи 1 000, 2 000 или 3 000 mg леветирацетам и съответно 12,6% за пациентите приемащи плацебо.

Педиатрична популация

При педиатрични пациенти (от 4 до 16-годишна възраст), ефикасността на леветирацетам е доказана в двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване включващо 198 пациенти и с продължителност на лечението 14 седмици. В това проучване, пациентите получавали леветирацетам като постоянна доза от 60 mg/kg/дневно (прием два пъти на ден).

44,6% от пациентите приемали леветирацетам и 19,6% от пациентите приемали плацебо са имали 50% или по-високо намаление, спрямо изходното ниво, на честотата на парциалните пристъпи за седмица. При продължително дългосрочно лечение 11,4% от пациентите не са получавали пристъпи поне за 6 месеца и 7,2% за поне 1 година.

При педиатрични пациенти (от 1-месечна до 4-годишна възраст), ефикасността на леветирацетам е установена в двойно-сляпо, плацебо контролирано проучване, включващо 116 пациенти и с продължителност на лечението 5 дни. В това проучване на пациентите е предписана дневна доза от 20 mg/kg, 25 mg/kg, 40 mg/kg или 50 mg/kg перорален разтвор, в зависимост от тяхната възраст. В това проучване е използвана доза от 20 mg/kg/дневно, титрирана до 40 mg/kg/дневно при кърмачета от един месец до 6 месеца и доза от 25 mg/kg/дневно, титрирана до 50 mg/kg/дневно при кърмачета и деца на възраст от 6 месеца до под 4 години. Общата дневна доза е прилагана два пъти дневно.

Първоначалната оценка на ефективността е нивото на отговор (процентът пациенти с $\geq 50\%$ намаление, спрямо изходното ниво, на дневната честота на парциалните пристъпи), определена от заслепен централен четец чрез 48-часово видео ЕЕГ наблюдение. Анализът на ефикасността обхваща 109 пациенти, които са имали поне 24-часово видео ЕЕГ наблюдение през двата периода - на изходното ниво и на оценката. Пациентите, показали отговор, са 43,6% от лекуваните с леветирацетам и 19,6% от пациентите, приемали плацебо. Резултатите отговарят на съответната възрастова група. При продължително дългосрочно лечение 8,6% от пациентите не са получавали пристъпи поне за 6 месеца и 7,8% за поне 1 година.

Монотерапия при лечение на парциални пристъпи с или без вторична генерализация при пациенти на 16 и повече години с новодиагностицирана епилепсия.

Ефикасността на леветирацетам като монотерапия е установена в двойно-сляпо, паралелно-групово, неинфериорно сравнение с карбамазепин с контролирано освобождаване (CR) при 576 пациента на 16-годишна възраст или по-възрастни с новодиагностицирана или наскоро диагностицирана епилепсия. Пациентите е трябвало да бъдат единствено с непредизвикани парциални пристъпи или генерализирани тонично-клонични пристъпи. Пациентите са определени по случаен начин да приемат карбамазепин CR 400-1 200 mg/ден или леветирацетам 1 000-3 000 mg/ден, като продължителността на лечението е до 121 седмици в зависимост от отговора.

Липса на пристъпи за 6 месеца е достигната при 73,0% от пациентите приемали леветирацетам и при 72,8% от пациентите приемали карбамазепин, установената абсолютна разлика между терапите е 0,2% (95% CI: -7,8 8,2). Повече от половината от пациентите остават без да получават пристъпи за 12 месеца (56,6% и 58,5% съответно от пациентите на леветирацетам и карбамазепин CR).

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

Допълващо лечение на миоклонични пристъпи при възрастни и юноши на 12 и повече години с ювенилна миоклонична епилепсия.

Ефикасността на леветирацетам е установена в двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване с продължителност 16 седмици при пациенти на 12-годишна възраст или по-възрастни

страдащи от идиопатична генерализирана епилепсия с миоклонични пристъпи от различни синдроми. Повечето пациенти са били с ювенилна миоклонична епилепсия.

В това проучване дозата на леветирацетам е била 3 000 mg/ден разделена на 2 приема. 58,3% от пациентите приемащи леветирацетам и 23,3% от пациентите на плацебо са с поне 50% намаление на дните през седмицата с миоклонични пристъпи. При продължително дългосрочно лечение 28,6% от пациентите не са получавали миоклонични пристъпи за поне 6 месеца и 21,0% за поне 1 година.

Допълващо лечение на първично генерализирани тонично-клонични пристъпи при възрастни и юноши на 12 и повече години с идиопатична генерализирана епилепсия.

Ефикасността на леветирацетам е доказана в 24 седмично двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване включващо възрастни, юноши и ограничен брой деца страдащи от идиопатична генерализирана епилепсия с първично генерализирани тонично-клонични (ПГТК) пристъпи от различни синдроми (ювенилна миоклонична епилепсия, ювенилна абсанс епилепсия, детска абсанс епилепсия или епилепсия с grand mal пристъпи при събуждане). В това проучване, дозата на леветирацетам е била 3 000 mg/ден при възрастни или 60 mg/kg/ден при деца, приемани като 2 отделни дози.

72,2% от пациентите приемащи леветирацетам и 45,2% от пациентите на плацебо са с 50% или по-голямо намаление на честотата на ПГТК пристъпи за седмица. При продължително дългосрочно лечение 47,4% от пациентите не са получавали тонично-клонични пристъпи за поне 6 месеца и 31,5% не са получавали тонично-клонични пристъпи за поне 1 година.

5.2 Фармакокинетични свойства

Леветирацетам има висока степен на разтворимост и проникване. Фармакокинетичният му профил е линеен с ниска интра-индивидуална и интер-индивидуална вариабилност. Няма промяна в клирънса след многократно приложение. Няма данни за съществена вариабилност по отношение на пола, расата и циркадният ритъм. Фармакокинетичният 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 леветирацетам изразени в mg/kg телесна маса. Ето защо не е необходимо следене на плазмените нива леветирацетам.

При възрастни и деца е установена значима взаимовръзка между слюнчената и плазмена концентрация (съотношението слюнка/плазма по отношение на концентрацията варира от 1 до 1,7 при оралната таблетна форма и 4 часа след приема на пероралния разтвор).

Възрастни и юноши

Абсорбция

Леветирацетам се абсорбира бързо след перорално приложение. Абсолютната перорална бионаличност е близка до 100%. Пикови плазмени концентрации (C_{max}) се достигат 1,3 часа след приема. Стационарно състояние се достига след два дни при схема на приемане 2 пъти дневно.

Пиковите концентрации (C_{max}) са обичайно 31 $\mu\text{g/ml}$ и 43 $\mu\text{g/ml}$ съответно след еднократна доза 1 000 mg и многократно, два пъти дневно приложение на 1 000 mg.

Степента на абсорбция не зависи от дозата и не се влияе от храната.

Разпределение

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

Леветирацетам не се метаболизира екстензивно при хора. Главният 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 хидроксилането (1,6% от дозата), а другият от отварянето на пиролидоновия пръстен (0,9% от дозата). Другите 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 неговият първичен метаболит не инхибират изоформите на главния чернодробен комплекс у хората - цитохром P₄₅₀ (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 и 1A2), глюкоронил трансферазата (UGT1A1 и UGT1A6) и епоксид хидроксилазната активност. В допълнение, леветирацетам не въздейства *in vitro* върху глюкуронирането на валпроева киселина.

В култури от човешки хепатоцити леветирацетам оказва слаб или никакъв ефект върху CYP1A2, SULT1E1 или UGT1A1. Леветирацетам слабо индуцира CYP2B6 и CYP3A4. *In vitro* данните и *in vivo* данните за взаимодействия с пероралните контрацептиви, дигоксин и варфарин показват, че *in vivo* не се очаква значимо индуциране на ензими. Затова малко вероятно е взаимодействие на Levetiracetam с други вещества.

Елиминиране

Плазменният полуживот при възрастни е 7±1 часа и не варира в зависимост от дозата, пътя на прилагане и многократния прием. Средният общ телесен клирънс е 0,96 ml/min/kg.

Главният път на екскреция е чрез урината за средно 95% от дозата (приблизително 93% от приетата доза се отделят в рамките на 48 часа). Отделянето чрез изпражненията е само за 0,3% от дозата.

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

Реналният 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 първичният метаболит също се отделя чрез тубулна секреция в допълнение на гломерулната филтрация.

Елиминирането на леветирацетам корелира с креатининовия клирънс.

Хора в старческа възраст

При пациенти в старческа възраст полуживотът е увеличен с около 40% (10 до 11 часа). Това е свързано с намаляване на бъбречната функция при тази популация (вж. точка 4.2).

Бъбречно увреждане

Привидният телесен клирънс на леветирацетам и неговия първичен метаболит корелира с креатининовия клирънс. Ето защо се препоръчва адаптиране на поддържащата дневна доза на

леветирацетам на базата на креатининовия клирънс при пациенти със средно до тежко бъбречно увреждане (вж. точка 4.2).

При пациенти с терминална бъбречна недостатъчност и анурия, полуживотът е приблизително 25 и 3,1 часа съответно през интердиализния и интрадиализния период.

По време на обичайната 4-ри часова диализна процедура фракционно се отделят 51% от леветирацетам.

Чернодробно увреждане

При пациенти с лека до умерена степен на чернодробно увреждане не се наблюдава значителна промяна в клирънса на леветирацетам. При повечето пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане клирънсът на леветирацетам е намален с повече от 50% поради съпътстващо бъбречно увреждане (вж. точка 4.2).

Педиатрична популация

Деца (4 до 12 години)

След приемане на единична доза (20 mg/kg) от деца (6-12 години) с епилепсия, полуживотът на леветирацетам е 6,0 часа. Привидният коригиран към телесното тегло 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. Полуживотът е около 5 часа. Привидният телесен клирънс е 1,1 ml/min/kg.

Кърмачета и деца (от 1 месец до 4 години)

След приложението на единична доза (20 mg/kg) на 100 mg/ml перорален разтвор при деца (от 1 месец до 4 години) с епилепсия, леветирацетам се абсорбира бързо, като пикови плазмени концентрации се достигат 1 час след приема. Фармакокинетичните резултати показват, че полуживотът е по-кратък (5,3 часа), в сравнение с това при възрастни (7,2 часа), а привидният телесен клирънс е по-ускорен (1,5 ml/min/kg), в сравнение с този при възрастни (0,96 ml/min/kg).

В популационния фармакокинетичен анализ, проведен при пациенти от 1-месечна до 16-годишна възраст, телесното тегло е значимо свързано с привидния телесен клирънс (клирънсът се повишава с повишаването на телесното тегло) и телесния обем на разпределение. Възрастта също влияе върху двата параметъра. Този ефект е изразен при по-скоро кърмачетата и намалява при увеличение на възрастта, като става незначителен около 4-годишна възраст.

В двата популационни фармакокинетични анализа се наблюдава около 20% нарастване на привидният телесен клирънс на леветирацетам, когато се прилага съвместно с ензим-индуциращите АЕЛ.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклиничните данни, съгласно общоприетите изследвания на безопасността, фармакологията, генотоксичността и карциногенността, 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 с възможна връзка с клиничната употреба, са чернодробните промени,

показващи адаптивния отговор, като нарастване на теглото и центрилобуларна хипертрофия, мастна инфилтрация и повишаване на чернодробните ензими в плазмата.

Не са наблюдавани нежелани ефекти върху мъжката и женската фертилност или репродукционната способност при плъхове в дози до 1 800 mg/kg/ден (x 6 MRHD на mg/m² или базата на експозицията) при родителите и F1 поколение.

Проведени са две ембрио-феталното (ЕФР) развитие при плъхове с 400, 1 200 и 3 600 mg/kg/ден. При 3 600 mg/kg/ден в само едно от 2 ЕФР проучвания е имало слабо намаление в теглото на зародиша, свързано с гранично повишение на промени в скелета/малки аномалии. Липсва ефект върху смъртността на ембрионите и липсва повишение на честотата на малформациите. NOAEL (No Observed Adverse Effect Level, Ниво, при което не се наблюдават нежелани реакции) е 3 600 mg/kg/ден при бременни женски плъхове (x 12 максималната препоръчана дневна доза при хора МПДХ, на mg/m² база) и 1 200 mg/kg/ден при фетусите.

Проведени са четири проучвания на ембрио-феталното развитие при зайци, покриващи дози от 200, 600, 800, 1 200 и 1 800 mg/kg/ден. Доза от 1 800 mg/kg/ден е предизвикала забележима токсичност при майката и намаление на теглото на плода, свързано с повишен риск от плод със сърдечно-съдови/скелетни аномалии. NOAEL е < 200 mg/kg/ден при майката и 200 mg/kg/ден при плода (равно на МПДХ на mg/m² база).

Пери- и постнатално проучване на развитието при плъхове с дози леветирацетам от 70, 350 и 1 800 mg/kg/ден. NOAEL е ≥ 1800 mg/kg/ден за F0 женски и за преживяемостта, растежа и развитието на F1 поколение до отбиването им (x 6 МПДХ на mg/m² база).

Проучвания на развитието в неонатална и млада възраст при животни (плъхове и кучета) не показват нежелани ефекти по отношение на стандартното развитие или съзряване при дози до 1800 mg/kg/дневно (x 6 – x 17 МПДХ на mg/m² база).

Оценка на риска за околната среда (ERA)

Малко вероятно е употребата на Levetiracetam Accord в съответствие с продуктовата информация да доведе до нежелателно въздействие върху околната среда (вж. точка 6.6).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката:

Кроскармелоза натрий

Повидон К-30

Силициев диоксид, колоиден безводен

Магнезиев стеарат (E470b)

Филмово покритие:

Поливинилов алкохол

Титанов диоксид (E 171)

Макрогол

Талк

6.2 Несъвместимости

Не е приложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква особени условия за съхранение.

6.5 Данни за опаковката

PVC/алуминиеви блистери:

Единична опаковка, която съдържа 10, 20, 30, 50, 60, 100, 200 таблетки.

Опаковка в единична доза (перфориран блистер за единична доза), която съдържа 30 x 1, 60 x 1 и 100 x 1 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Accord Healthcare Limited
Sage House, 319 Pinner Road,
North Harrow, Middlesex HA1 4HF,
Великобритания

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/11/712/022-028 (10/20/30/50/60/100/200 таблетки в PVC/алуминиеви блистери)

EU/1/11/712/038-040 (30/60/100 таблетки в блистер за единична доза)

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

03/10/2011

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Accord Healthcare Ltd.
Sage House
319 Pinner road
North Harrow, Middx HA1 4HF
Великобритания

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Система за лекарствена безопасност

ПРУ трябва да гарантира, че системата за лекарствена безопасност, представена в Модул 1.8.1 на Разрешението за употреба е внедрена и функционира преди и докато лекарственият продукт е на пазара.

План за управление на риска (ПУР)

Неприложимо

ПДБ

Графикът на подаване на ПДБ трябва да следва графика на подаване на ПДБ на референтния лекарствен продукт.

• УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФИКАСНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Неприложимо

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ОЗНАЧЕНИЯ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКАТА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Кутия по 10, 20, 30, 50, 60, 100, 200 таблетки

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Levetiracetam Accord 250 mg филмирани таблетки
Леветирацетам

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО/АКТИВНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Всяка филмирана таблетка съдържа 250 mg леветирацетам.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

10 филмирани таблетки
20 филмирани таблетки
30 филмирани таблетки
50 филмирани таблетки
60 филмирани таблетки
100 филмирани таблетки
200 филмирани таблетки
30 X 1 филмирани таблетки
60 X 1 филмирани таблетки
100 X 1 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ПЪТИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

За перорално приложение

Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Accord Healthcare Limited
Sage House, 319 Pinner Road,
North Harrow, Middlesex HA1 4HF,
Великобритания

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/11/712/001-007 (10/20/30/50/60/100/200 таблетки в PVC/алуминиеви блистери)
EU/1/11/712/029-031(30/60/100 таблетки в блистер за единична доза

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Levetiracetam Accord 250 mg

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
PVC/алуминиев блистер

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Levetiracetam Accord 250 mg филмирани таблетки
Леветирацетам

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Accord

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Кутия по 10, 20, 30, 50, 60, 100, 200 таблетки

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Levetiracetam Accord 500 mg филмирани таблетки
Леветирацетам

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО/АКТИВНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Всяка филмирана таблетка съдържа 500 mg леветирацетам.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

10 филмирани таблетки
20 филмирани таблетки
30 филмирани таблетки
50 филмирани таблетки
60 филмирани таблетки
100 филмирани таблетки
200 филмирани таблетки
30 X 1 филмирани таблетки
60 X 1 филмирани таблетки
100 X 1 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ПЪТИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

За перорално приложение

Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Accord Healthcare Limited
Sage House, 319 Pinner Road,
North Harrow, Middlesex HA1 4HF,
Великобритания

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/11/712/008-014 (10/20/30/50/60/100/200 таблетки в PVC/алуминиеви блистери)
EU/1/11/712/032-034 (30/60/100 таблетки в блистер за единична доза)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Levetiracetam Accord 500 mg

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
PVC/алуминиев блистер

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Levetiracetam Accord 500 mg филмирани таблетки
Леветирацетам

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Accord

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Кутия по 10, 20, 30, 50, 60, 100, 200 таблетки

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Levetiracetam Accord 750 mg филмирани таблетки
Леветирацетам

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО/АКТИВНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Всяка филмирана таблетка съдържа 750 mg леветирацетам.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа сънсет жълто (E110). Вижте листовката за повече информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

10 филмирани таблетки
20 филмирани таблетки
30 филмирани таблетки
50 филмирани таблетки
60 филмирани таблетки
100 филмирани таблетки
200 филмирани таблетки
30 X 1 филмирани таблетки
60 X 1 филмирани таблетки
100 X 1 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ПЪТИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

За перорално приложение

Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Accord Healthcare Limited
Sage House, 319 Pinner Road,
North Harrow, Middlesex HA1 4HF,
Великобритания

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/11/712/015-021 (10/20/30/50/60/100/200 таблетки в PVC/алуминиеви блистери)
EU/1/11/712/035-037 (30/60/100 таблетки в блистер за единична доза)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Levetiracetam Accord 750 mg

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ

PVC/алуминиев блистер

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Levetiracetam Accord 750 mg филмирани таблетки
Леветирацетам

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Accord

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Кутия по 10, 20, 30, 50, 60, 100, 200 таблетки

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Levetiracetam Accord 1000 mg филмирани таблетки
Леветирацетам

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО/АКТИВНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Всяка филмирана таблетка съдържа 1000 mg леветирацетам.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа сънсет жълто (E110). Вижте листовката за повече информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

10 филмирани таблетки
20 филмирани таблетки
30 филмирани таблетки
50 филмирани таблетки
60 филмирани таблетки
100 филмирани таблетки
200 филмирани таблетки
30 X 1 филмирани таблетки
60 X 1 филмирани таблетки
100 X 1 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ПЪТИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

За перорално приложение

Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Accord Healthcare Limited
Sage House, 319 Pinner Road,
North Harrow, Middlesex HA1 4HF,
Великобритания

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/11/712/022-028 (10/20/30/50/60/100/200 таблетки в PVC/алуминиеви блистери)
EU/1/11/712/038-040 (30/60/100 таблетки в блистер за единична доза)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Levetiracetam Accord 1000 mg

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ

PVC/алуминиев блистер

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Levetiracetam Accord 1000 mg филмирани таблетки
Леветирацетам

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Accord

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: Информация за потребителя

Levetiracetam Accord 250 mg филмирани таблетки
Levetiracetam Accord 500 mg филмирани таблетки
Levetiracetam Accord 750 mg филмирани таблетки
Levetiracetam Accord 1000 mg филмирани таблетки
леветирацетам (levetiracetam)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо от това, че признаците на тяхното заболяване са същите както Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка:

1. Какво представлява Levetiracetam Accord и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Levetiracetam Accord
3. Как да приемате Levetiracetam Accord
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Levetiracetam Accord
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Levetiracetam Accord и за какво се използва

Levetiracetam Accord е антиепилептично лекарство (лекарство за лечение на пристъпи при епилепсия).

Levetiracetam Accord се използва:

- самостоятелно при възрастни и юноши на 16 и повече години с новодиагностицирана епилепсия за лечение на парциални пристъпи със или без вторична генерализация.
- като допълнение към други антиепилептични лекарства за лечение на:
 - парциални пристъпи със или без генерализация при възрастни, юноши, деца и кърмачета на един и повече месеца
 - миоклонични пристъпи при възрастни и юноши на 12 и повече години с ювенилна миоклонична епилепсия.
 - първично генерализирани тонично-клонични пристъпи при възрастни и юноши на 12 и повече години с идиопатична генерализирана епилепсия.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Levetiracetam Accord

Не приемайте Levetiracetam Accord

- Ако сте алергични (свръхчувствителни) към леветирацетам или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да приемете Levetiracetam Accord

- Ако имате бъбречни проблеми, следвайте лекарските указания. Вашият лекар може да прецени дали Вашата дозировка трябва да се коригира.
- Ако забележите някакво забавяне на растежа или неочаквано развитие на пубертет на Вашето дете, моля информирайте Вашия лекар.
- Ако забележите повишаване на тежестта на пристъпите (например, нарастване на броя им), моля информирайте Вашия лекар.
- Малка част от хората, лекувани с антиепилептици като Levetiracetam Accord са имали мисли за самонараняване или самоубийство. Ако имате симптоми на депресия и/или мисли за самоубийство, моля обърнете се към Вашия лекар.

Други лекарства и Levetiracetam Accord

Моля информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате или наскоро сте приемали други лекарства, включително и такива, отпускани без рецепта.

Levetiracetam Accord с храна, напитки и алкохол

Вие може да приемате Levetiracetam Accord със или без храна. Като предпазна мярка, не приемайте Levetiracetam Accord с алкохол.

Бременност и кърмене

Посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на което и да е лекарство.

Ако сте бременна или мислите, че сте бременна, моля информирайте Вашия лекар.

Levetiracetam Accord не трябва да се използва по време на бременност освен в случай на категорична необходимост. Не може да се изключи напълно риска от вродени дефекти за Вашето неродено дете. Проучванията с Levetiracetam Accord при животни показват нежелана репродуктивна токсичност, но в дози които са значително по-високи от тези от които се нуждаете за да контролирате пристъпите си.

Не се препоръчва кърмене по време на лечението.

Шофиране и работа с машини

Levetiracetam Accord може да повлияе върху способността за шофиране и работа с машини, тъй като Levetiracetam Accord може да предизвика сънливост. Това е по-вероятно в началото на лечението или след увеличаване на дозата. Не използвайте каквато и да е техника или машини докато не се установи, че способността Ви да изпълнявате тези дейности не е засегната.

Levetiracetam Accord 750 mg таблетки съдържа сънсет жълто FCF (E110)

Оцветителят сънсет жълто може да предизвика алергични реакции.

Другите видове Levetiracetam Accord таблетки не съдържат тази съставка.

3. Как да приемате Levetiracetam Accord

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Levetiracetam Accord трябва да се приема два пъти дневно, веднъж сутрин и веднъж вечер, по едно и също време всеки ден.

Приемайте предписания брой таблетки точно както Ви е казал Вашия лекар.

Монотерапия

- **Дозировка при възрастни и юноши (16 години и повече):**

Обичайна доза: между 1 000 mg и 3 000 mg всеки ден.

Когато първоначално започнете да приемате Levetiracetam Accord, Вашият лекар ще Ви предпише **по-ниска** доза в продължение на 2 седмици, преди да Ви даде най-ниската обичайна доза.

Например: ако дневната Ви доза е 1 000 mg, Вие можете да приемате 2 таблетки по 250 mg сутрин и 2 таблетки по 250 mg вечер.

Допълващо лечение

- **Дозировка при възрастни и юноши (12-17 години) с тегло 50 kg или повече:**
Обичайна доза: между 1 000 mg и 3 000 mg всеки ден.
Например: ако дневната Ви доза 1 000 mg, Вие можете да приемате 2 таблетки по 250 mg сутрин и 2 таблетки по 250 mg вечер.
- **Дозировка при кърмачета (6 - 23 месеца), деца (2 - 11 години) и юноши (12-17 години) с тегло под 50 kg:**
Вашият лекар ще предпише най-подходящата форма на Levetiracetam Accord съобразно възрастта, теглото и дозировката.

Перорален разтвор е по-подходяща форма за кърмачета и деца на възраст под 6 години.

Обичайна доза: между 20 mg на kg телесно тегло и 60 mg на kg телесно тегло всеки ден.

Например: ако обичайната доза е 20 mg на kg телесно тегло всеки ден, трябва да дадете на Вашето дете, тежащо 25 kg, 1 таблетка на 250 mg сутрин и 1 таблетка на 250 mg вечер.
- **Дозировка при кърмачета (1 месец до под 6 месеца):**
Перорален разтвор е по-подходяща форма за приложение при кърмачета.

Начин на приложение:

Поглъщайте таблетките Levetiracetam Accord с достатъчно количество течност (например чаша вода).

Продължителност на лечението:

- Levetiracetam Accord се прилага за хронично лечение. Вие трябва да приемате Levetiracetam Accord толкова продължително, колкото Ви е посъветвал Вашия лекар.
- Не спирайте лечението с Levetiracetam Accord без съвет от Вашия лекар, тъй като това може да увеличи пристъпи Ви. Ако Вашият лекар реши да спре лечението Ви с Levetiracetam Accord, той ще Ви обясни как постепенно да намалите приеманата доза Levetiracetam Accord.

Ако сте приели повече от необходимата доза Levetiracetam Accord:

Възможните нежелани лекарствени реакции при предозиране на леветирацетам са сънливост, тревожност, агресия, намалено внимание, потискане на дишането и кома.

Уведомете Вашия лекар, ако сте приели повече от необходимите таблетки. Вашият лекар ще предприеме най-добрите възможни мерки при предозиране.

Ако сте пропуснали да приемете доза Levetiracetam Accord:

Уведомете Вашия лекар, ако сте пропуснали една или повече дози.

Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата таблетка.

Ако сте спрели приема на Levetiracetam Accord:

При спиране на лечението, както и при другите антиепилептични лекарства, приемът на Levetiracetam Accord трябва да се спира постепенно с цел избягване увеличаване на пристъпите.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на този продукт, моля попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Някои от нежеланите лекарствени реакции, като сънливост, умора и замаяност може да се срещат по-често в началото на лечението или при увеличаване на дозата. Тези реакции се очаква да намаляват с времето.

Много чести: могат да засегнат повече от 1 на 10 души

- назофарингит;
- сомнолентност (сънливост), главоболие.

Чести: могат да засегнат до 1 на 10 души

- анорексия (загуба на апетит);
- депресия, враждебност или агресивност, тревожност, безсъние, нервност или раздразнителност;
- конвулсия, нарушение в равновесието (загуба на равновесие), замаяване (чувство на нестабилност), летаргия, тремор (неволно треперене);
- вертиго (чувство на световъртеж);
- кашлица;
- болки в корема, диария, диспепсия (смущение в храносмилането), повръщане, гадене;
- обрив;
- астения/ умора (изтощение).

Нечести: могат да засегнат до 1 на 100 души

- намален брой тромбоцити, намален брой левкоцити;
- намаляване на теллото, повишаване на теллото;
- опит за самоубийство и мисли за самоубийство, психични разстройства, необичайно поведение, халюцинации, гняв, объркване, паническа атака, емоционална нестабилност/промени в настроението, безпокойство;
- амнезия (загуба на памет), нарушения на паметта (забравяне), нарушена координация/ атаксия (липса на координация на движенията), парестезия (изтръпване), нарушение на вниманието (загуба на концентрация);
- диплопия (двойно виждане), замъглено зрение;
- отклонение от нормалните стойности на резултатите от изследване на черния дроб;
- косопад, екзема, пруритус;
- мускулна слабост, миалгия (болка в мускулите);
- нараняване.

Редки: могат да засегнат до 1 на 1 000 души

- инфекция;
- намален брой на всички видове кръвни клетки;
- тежки реакции на свръхчувствителност (DRESS)
- намаление на концентрацията на натрий в кръвта;
- самоубийство, личностни нарушения (поведенчески проблеми), промяна в мисленето (забавено мислене, невъзможност за концентрация);
- неконтролирани мускулни спазми засягащи главата, тялото и крайниците, трудност при контролиране на движенията, хиперкинезия (повишена активност);
- панкреатит;
- чернодробна недостатъчност, хепатит;
- кожен обрив, който може да е под формата на мехури и да изглежда като малки мишени (тъмни петна в центъра, заобиколени от по-бледи зони, с тъмен пръстен около ръба) (*еритема мултиформе*), широко разпространен обрив с мехури и лющене на кожата, особено около устата, носа, очите и половите органи (синдром на Стивънс-Джонсън) и по-тежка форма, причиняваща лющене на кожата в повече от 30% от повърхността на

тялото (*токсична епидермална некролиза*).

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Levetiracetam Accord

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност отбелязан върху картонената кутия и блистера. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец

Това лекарство не изисква специални условия на съхранение

Не изхвърляте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Levetiracetam Accord:

Активното вещество е леветирацетам.

Всяка таблетка съдържа 250 mg, 500 mg, 750 mg или 1000 mg леветирацетам.

Съставки на ядрото на таблетката:

кроскармелоза натрий, повидон К-30, колоиден безводен силициев диоксид, магнезиев стеарат (E470b)

Филмово покритие:

250 mg

поливинилов алкохол, титанов диоксид (E171), макрогол, талк

500 mg

поливинилов алкохол, титанов диоксид (E171), макрогол, талк, железен оксид жълт (E172)

750 mg

поливинилов алкохол, титанов диоксид (E171), макрогол, талк, железен оксид червен (E172), сънсет жълто FCF (E110)

1000 mg

поливинилов алкохол, титанов диоксид (E171), макрогол, талк

Как изглежда Levetiracetam Accord и какво съдържа опаковката

250 mg

Бяла до почти бяла, елипсовидна, двойноизпъкнала филмирана таблетка с вдлъбнато релефно означение "L 64" и делителна черта на едната страна и гладка от другата страна.

500 mg

Жълта, елипсоидна, двойноизпъкнала филмирана таблетка с вдлъбнато релефно означение "L 65" и делителна черта на едната страна и гладка от другата страна.

750 mg

Розова, елипсоидна, двойноизпъкнала филмирана таблетка с вдлъбнато релефно означение "L 66" и делителна черта на едната страна и гладка от другата страна.

1000 mg

Бяла до почти бяла, елипсоидна, двойноизпъкнала филмирана таблетка с вдлъбнато релефно означение "L 67" и делителна черта на едната страна и гладка от другата страна.

Levetiracetam Accord филмирани таблетки 250 mg, 500 mg, 750 mg и 1000 mg са опаковани в PVC/алуминиеви блистери. Блистерите са опаковани в картонени кутии с листовка, съдържащи 10, 20, 30, 50, 60, 100 и 200 таблетки в опаковка. Освен това, таблетките са предлагат и в блистер за единична доза за видовете опаковки от 30 x 1, 60 x 1 и 100 x 1 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба и производител

Accord Healthcare Limited

Sage house

319 Pinner road

North Harrow HA1 4HF

Middlesex

Великобритания

Дата на последно преразглеждане на листовката {ММ /ГГГГ}

Други източници на информация

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>