

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Ком. Рег. № <u>20 112686/87/88/89</u>
Разрешение № <u>21950-7</u> , 30. 04. 2013
Одобрение №

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Epiletam 250 mg film-coated tablets
Epiletam 500 mg film-coated tablets
Epiletam 750 mg film-coated tablets
Epiletam 1000 mg film-coated tablets

Епилетам 250 mg филмирани таблетки.
Епилетам 500 mg филмирани таблетки.
Епилетам 750 mg филмирани таблетки.
Епилетам 1000 mg филмирани таблетки.

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Епилетам 250 mg филмирани таблетки съдържа 250 mg леветирацетам (*levetiracetam*).
Епилетам 500 mg филмирани таблетки съдържа 500 mg леветирацетам (*levetiracetam*).
Епилетам 750 mg филмирани таблетки съдържа 750 mg леветирацетам (*levetiracetam*).
Епилетам 1000 mg филмирани таблетки съдържа 1000 mg леветирацетам (*levetiracetam*).

Помощни вещества с известен ефект:

750 mg:

Епилетам 750 mg филмирани таблетки съдържа 0,375 mg

Сънсет жълто алуминиев лак (E110)

За пълния списък на помощните вещества, вижте т.6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки.

250 mg: Сини, овални филмирани таблетки с делителна черта от едната страна, с размери 12,9 x 6,1 mm. Таблетката може да бъде разделена на две равни дози.

500 mg: Жълти, овални филмирани таблетки с делителна черта от едната страна, с размери 16,5 x 7,7 mm. Таблетката може да бъде разделена на две равни дози.

750 mg: Оранжеви, овални филмирани таблетки с делителна черта от едната страна, с размери 18,8 x 8,9 mm. Таблетката може да бъде разделена на две равни дози.

1000 mg: Бели, овални филмирани таблетки с делителна черта от едната страна, с размери 19,2 x 10,2 mm. Таблетката може да бъде разделена на две равни дози.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Епилетам е показан за монотерапия при лечение на парциални пристъпи с или без вторична генерализация при възрастни и юноши над 16-годишна възраст с новодиагностицирана епилепсия.

Епилетам е показан като допълваща терапия



- при лечението на парциални пристъпи с или без вторична генерализация при възрастни, деца и бебета над 1-месечна възраст с епилепсия.
- при лечението на миоклонични пристъпи при възрастни и юноши над 12-годишна възраст с ювенилна миоклонична епилепсия.
- при лечението на първично генерализирани тонично-клонични пристъпи при възрастни и юноши над 12-годишна възраст с идиопатична генерализирана епилепсия.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Монотерапия при възрастни и юноши над 16-годишна възраст

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 до 17 години) с тегло 50 kg или повече

Началната терапевтична доза е 500 mg два пъти дневно. Приемът на тази доза може да започне 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 чрез увеличаване или намаляване може да се извършва на всеки две до четири седмици с 500 mg два пъти дневно.

Специални популации

Старческа възраст (над 65 години)

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 креатининовият клирънс на пациента, изразен в ml/min (CL_{Cr}). При възрастни и юноши с тегло 50 kg или повече, CL_{Cr} в ml/min може да се определи от серумния креатинин (mg/dl) чрез следната формула:

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

След това, CL_{Cr} се адаптира спрямо телесната повърхност (BSA) както следва:

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



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	> 80	500 до 1 500 mg два пъти дневно
Лека	50-79	500 до 1 000 mg два пъти дневно
Умерена	30-49	250 до 750 mg два пъти дневно
Тежка	< 30	250 до 500 mg два пъти дневно
Пациенти в краен стадий на 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. Тази препоръка се основава на проучване при възрастни пациенти 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 бебета, използвайки следната формула (формула на Schwartz):

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

ks= 0,45 при бебета 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 бебета, деца и юноши с тегло под 50 kg с нарушена бъбречна функция

Група	Креатининов клирънс (ml/min/1,73m ²)	Доза и честота на дозиране	
		Бебета от 1 до не повече от 6 месеца	Бебета 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	5 до 10 mg/kg (0,05 до 0,10 ml/kg) два пъти



		дневно	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) Леветирацетам 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 $< 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ 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 според възрастта, теглото и дозата.

Таблетната форма не е адаптирана за употреба при бебета и деца на възраст под 6 години. Леветирацетам перорален разтвор е предпочитаната форма за употреба при тази популация. В допълнение, предлаганите 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 леветирацетам перорален разтвор.

Монотерапия

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

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

Леветирацетам перорален разтвор е предпочитана лекарствена форма за употреба при бебета 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 20 mg/kg два пъти дневно. При промяна дозата не трябва да се понижава или повишава повече от 10 mg/kg два пъти дневно на всеки две седмици. Трябва да се използва ниската ефективна доза.

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



Препоръчителната доза при бебета над 6-месечна възраст, 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	1500 mg два пъти дневно

⁽¹⁾ При деца с телесно тегло под 25 kg се препоръчва лечението да започне с леветирацетам 100 mg/ml перорален разтвор.

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

Допълнително лечение при бебета на възраст от 1 месец до 6 месеца

При бебета се използва перорален разтвор.

Начин на приложение

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

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към други пиридинови 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 леветирацетам, препоръчва се това да става постепенно (*напр.* при възрастни и юноши над 50 kg: дозата се намалява с 500 mg, два пъти дневно, на всеки две до четири седмици; при бебета над 6 месеца, деца и юноши с тегло под 50 kg: намаляване на дозата с не повече от 10 mg/kg два пъти дневно, на всеки две седмици; при бебета (под 6 месеца): намаляване на дозата с не повече от 7 mg/kg два пъти дневно, на всеки две седмици).

Бъбречна недостатъчност



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

Самоубийство

При пациенти, лекувани с антиепилептични лекарства (включително леветирацетам) са съобщавани случаи на 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 подходящо 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 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 възпроизводителния потенциал.

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

750 mg

Епилетам 750 mg филмирани таблетки съдържа сънсет жълто алуминиев лак (E110). Той може да предизвика алергични реакции.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Антиепилептични лекарствени продукти

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

Няма доказателства 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 (от 4 до 17 години), потвърждава, че допълващото лечение с перорално приложен леветирацетам не повлиява равновесните 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 бъбречния 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 бъбречния клирънс на метаболита. Ефектът на леветирацетам върху пробенецид не е проучен, както не е установен и ефектът му върху други активно секретирани лекарства, *напр.* НСПВС, сулфонамиди и метотрексат.

Перорални контрацептиви и други фармакокинетични взаимодействия

Леветирацетам 1 000 mg дневно не повлиява фармакокинетиката на пероралните 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, перорални контрацептиви и варфарин не повлиява фармакокинетиката на леветирацетам.

Антиациди

Няма данни за влияние на антиацидните средства върху абсорбцията 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

Няма достатъчно данни за употребата на леветирацетам при бременни жени.

Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. т. 5.3).

Потенциалният риск при хора не е известен.

Епилетам не се препоръчва по време на бременност и при жени с детероден потенциал, неизползващи контрацепция, освен в случаите на категорична 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. Следователно, 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

При проучвания върху животни не са установени данни за влиянието върху фертилитета (вж. т. 5.3). Няма клинични данни, потенциалният 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, особено в началото на лечението или при последващо увеличаване на дозата, може да се появи сънливост или други симптоми от страна на централната нервна система. Затова се препоръчва повишено внимание при пациенти, които извършват определени дейности *напр.* шофиране или работа с машини. Пациентите трябва да бъдат предупредени да



шофират или използват машини, докато установят, че способността им да извършват такива дейности 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 показания, 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.

Табличен списък на нежеланите лекарствени реакции

Нежеланите лекарствени реакции, проявени при клинични проучвания (при възрастни, юноши, деца и бебета > 1 месец) и през постмаркетинговия период са изброени в следващата таблица по системно-органна класификация и по честота. Честотата е дефинирана, както следва: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$) и много редки ($< 1/10000$).

MedDRA SOC	Категории на честота			
	Много чести	Чести	Нечести	Редки
<u>Инфекции и инфестации</u>	назофарингити			инфекции
<u>Нарушение на кръвта и лимфната система</u>			тромбоцитопения, левкопения	панцитопения, неутропения
<u>Нарушения на метаболизма и храненето</u>		анорексия	намаляване на теллото, повишаване на теллото	
<u>Психични нарушения</u>		депресия, враждебност/агресивност, тревожност, безсъние, нервност/раздразнителност	опит за самоубийство, суицидна идеация, психотично разстройство, необичайно поведение, халюцинации, гняв, състояние на объркване, пристъп на паника, емоционална нестабилност/промени в настроението, ажитация	самоубийство, нарушения на личността, абнормно мислене



<u>Нарушение 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>Нарушение 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 от изследвания на чернодробната функция	Чернодробна недостатъчност, хепатит
<u>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</u>		обрив	алопеция, екзема, прурит,	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, усложнения, възникнали в резултат на интервенции</u>			нараняване	



Описание на избрани нежелани реакции

Рискът от анорексия е по-висок, когато топирамат се прилага едновременно с леветирацетам. При няколко случая на алоpecia се наблюдава възстановяване след преустановяване на леветирацетам.

Потискане на костния мозък е установено в някои случаи с панцитопения.

Педиатрична популация

При пациенти на възраст от 1 месец до 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.

Двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване за безопасност при деца с неинфериорен дизайн е оценило когнитивното и невропсихологичното действие на леветирацетам при деца на възраст от 4 до 16 години с парциални пристъпи. Установено е, че леветирацетам не се различава (не е по-лош) 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 леветирацетам 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 леветирацетам по време на продължително, отворено проследяващо проучване, не са показали общо влошаване по отношение на поведението или емоционалната функция; по-специално, показателите за агресивно поведение не са показали влошаване спрямо изходните стойности.

4.9 Предозиране

Симптоми

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



Мерки при предозирание

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антиепилептични средства, други антиепилептични лекарства, АТС код: N03AX14.

Активното вещество, леветирацетам, е пиридиново производно (S-енантиомер на α -етил-2-оксо-1-пиридинон ацетамид), химически без връзка със съществуващите антиепилептични активни вещества.

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 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. Освен това, 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 във 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 от животински модели, без да има проконвулсивен 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 профил на леветирацетам.

Клинична ефикасност и безопасност

Допълващо лечение на парциални пристъпи с или без вторична генерализация при възрастни, юноши, деца и бебета над 1-месечна възраст с епилепсия:



При възрастни, ефикасността на леветирацетам е демонстрирана 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 обобщения анализ, процентът на пациентите, достигнали 50% или по-голямо понижение 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 (на възраст от 4 до 16 години), 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 фиксирана доза от 60 mg/kg/ден (прием два пъти на ден).

44,6% от пациентите приемащи леветирацетам и 19,6% от пациентите, приемащи плацебо, са имали 50% или по-голямо 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% в продължение на поне 1 година.

При педиатрични пациенти (на възраст от 1 месец до 4 години), 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 назначена 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/ден, титрирана до 40 mg/kg/ден при бебета на възраст от един месец до шест месеца и доза от 25 mg/kg/дневно, титрирана до 50 mg/kg/ден, при бебета и деца на възраст от 6 месеца до 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 преминали най-малко 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 над 16-годишна възраст 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 пациенти на 16-годишна възраст или по-възрастни с новодиагностицирана или наскоро диагностицирана епилепсия. Пациентите е трябвало да имат единствено непредизвикани парциални пристъпи или генерализирани тонично-клонични пристъпи. Пациентите са определени на случаен начин да приемат карбамазепин CR 400 – 1200 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 шест месеца е постигната при 73,0% от пациентите, приемащи леветирацетам, и при 72,8% от пациентите, лекувани с карбамазепин-CR; коригираната абсолютна разлика между терапиите е 0,2% (95% ДИ: -7,8 8,2). Повече от половината



пациентите продължават да не получават пристъпи в период от 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 пациенти от 69).

Допълващо лечение на миоклонични пристъпи при възрастни и юноши над 12-годишна възраст 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 отделни 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 над 12-годишна възраст с идиопатична генерализирана епилепсия.

Ефикасността на леветирацетам е установена 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 циркадния 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. Поради това не е необходимо проследяване 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 пероралната таблетна форма и 4 часа след приема на пероралния разтворим

Възрастни и юноши



Абсорбция

Леветирацетам се абсорбира бързо след перорално приложение. Абсолютната орална 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}) обикновено са 31 и 43 $\mu\text{g/ml}$ съответно след еднократна доза от 1000 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 неговият първичен метаболит се свързват в значителна степен с плазмените протеини (< 10 %). Обемът на разпределение на леветирацетам е приблизително 0,5 to 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, *isb* L057, не участват чернодробните цитохром P₄₅₀ изоформи. Хидролизата на ацетамидната група е установена в голям брой тъкани, включително кръвни клетки. Метаболитът *isb* L057 е фармакологично неактивен.

Установени са също и два второстепенни метаболита. Единият се получава от хидроксилирането (1,6 % от дозата), а другият - от отварянето 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), глюконил трансферазата (UGT1A1 и UGT1A6) и епоксид хидроксилазната активност. В допълнение към това, леветирацетам не въздейства *in vitro* върху глюкуронирането на валпроева киселина.

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

Елиминиране

Плазменият полуживот при възрастни е 7 ± 1 часа и не варира в зависимост от дозата, пътя на приложение 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 92% от дозата се отделя в рамките на 48 часа). Чрез изпражненията се отделя само 0,5% от дозата.



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

Бъбречният клирънс на леветирацетам и isb 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.

Отделянето на леветирацетам корелира с креатининовия клирънс.

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. т.4.2).

Бъбречно увреждане

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

При възрастни пациенти в краен стадий на бъбречна недостатъчност с анурия, полуживотът е приблизително 25 и 3,1 часа съответно през интердиализния и интрадиализния период.

По време на обичайната 4-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. т.4.2).

Педиатрична популация

Деца (от 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.

Бебета 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 този 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 на възраст от 1 месец до 16 години, 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-малките бебета и намалява при увеличение на възрастта, като става незначителен около 4-годишна възраст.

В двата популационни фармакокинетични анализа се наблюдава около 20% нарастване на привидния 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 по-специален 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 мъжкия и женския фертилитет или възпроизводителната способност при плъхове в дози до 1800 mg/kg/ден (6 пъти максималната препоръчана дневна доза при хора /МПДХ/ за mg/m² или на база експозицията) при родителите и F1 поколение.

Проведени са две проучвания за ембрио-фетално развитие (ЕФР) при плъхове с 400, 1200 и 3600 mg/kg/ден. При 3600 mg/kg/ден в само едно от двете ЕФР проучвания е имало слабо намаление в теглото на зародиша, свързано с гранично повишение на скелетни промени/слаби аномалии. Липсва ефект върху смъртността на ембрионите и не е наблюдавано повишение на честотата на малформациите. Нивото на ненаблюдавани нежелани реакции (НННР) е 3600 mg/kg/ден при бременни женски плъхове (12 пъти МПДХ, на база mg/m²) и 1200 mg/kg/ден при зародишите.

Проведени са четири проучвания за ембрио-фетално развитие при зайци, покриващи дози от 200, 600, 800, 1200 и 1800 mg/kg/ден. Доза от 1800 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. НННР е <200 mg/kg/ден при майката и 200 mg/kg/ден при плода (равно на МПДХ на база mg/m²).

Проучване за пери- и постнатално развитие е проведено при плъхове с дози леветирацетам от 70, 350 и 1800 mg/kg/ден. НННР е ≥ 1800 mg/kg/ден за F0 женски и за преживяемостта, растежа и развитието на F1 поколение до отбиването им (6 пъти МПДХ на база mg/m²).

Проучванията при бебета и млади животни (плъхове и кучета) не показват нежелани реакции по отношение на стандартното развитие или съзряване при дози до 1800 mg/kg/дневно (от 6 до 17 пъти МПДХ на база mg/m²).

Оценка на риска за околната среда (ERA)



Малко вероятно е употребата на леветирацетам съгласно продуктовата информация да доведе до неприемливо влияние върху околната среда (вж. т. 6.6).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Сърцевина:

Кросповидон (тип В)
Повидон К30
Силициев диоксид, колоиден безводен
Магнезиев стеарат

Филмово покритие 250 mg:

Хипромелоза
Макрогол/ PEG 400
Титанов диоксид(E171)
Пречистен талк
Индиго кармин, алуминиев лак (E132)

Филмово покритие 500 mg:

Хипромелоза
Макрогол/ PEG 400
Титанов диоксид (E171)
Пречистен талк
Железен оксид жълт (E172)

Филмово покритие 750 mg:

Хипромелоза
Макрогол/ PEG 400
Титанов диоксид (E171)
Пречистен талк
Сънсет жълто, алуминиев лак (E110)
Железен оксид червен (E172)

Филмово покритие 1000 mg:

Хипромелоза
Макрогол/ PEG 400
Титанов диоксид (E171)
Пречистен талк

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

3 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката



Епилетам 250 mg филмирани таблетки са опаковани в алуминиеви/PVC-PE-PVDC блистери, поставени в картонени кутии, съдържащи 10, 20, 30, 50, 60, 80, 100, 120 и 200 филмирани таблетки.

Епилетам 500 mg филмирани таблетки са опаковани в алуминиеви/PVC-PE-PVDC блистери, поставени в картонени кутии, съдържащи 10, 20, 30, 50, 60, 80, 100, 120 и 200 филмирани таблетки.

Епилетам 750 mg филмирани таблетки са опаковани в алуминиеви/PVC-PE-PVDC блистери, поставени в картонени кутии, съдържащи 10, 20, 30, 50, 60, 80, 100, 120 и 200 филмирани таблетки.

Епилетам 1000 mg филмирани таблетки са опаковани в алуминиеви/PVC-PE-PVDC блистери, поставени в картонени кутии, съдържащи 10, 20, 30, 50, 60, 80, 100, 120 и 200 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EGIS Pharmaceuticals PLC
1106 Budapest, Keresztúri út 30-38.
УНГАРИЯ

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Януари, 2013 г.

