

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Алвотирацетам 250 mg филмирани таблетки
Алвотирацетам 500 mg филмирани таблетки
Алвотирацетам 1000 mg филмирани таблетки

Alvotiracetam 250 mg film-coated tablets
Alvotiracetam 500 mg film-coated tablets
Alvotiracetam 1000 mg film-coated tablets

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА

Кратка характеристика на продукта - Приложение 1

Към Рег. № 20120108/09/10

Разрешение № 21502-4 / 15. 03. 2013

Одобрение №

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 250 mg леветирацетам (levetiracetam).
Всяка филмирана таблетка съдържа 500 mg леветирацетам (levetiracetam).
Всяка филмирана таблетка съдържа 1000 mg леветирацетам (levetiracetam).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

Алвотирацетам 250 mg

Светлосини, продълговати, двойно изпъкнали филмирани таблетки, гладки от двете страни.

Алвотирацетам 500 mg

Жълти, продълговати, двойно изпъкнали филмирани таблетки, гладки от двете страни.

Алвотирацетам 1000 mg

Бели, продълговати, двойно изпъкнали филмирани таблетки, гладки от двете страни.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

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

Алвотирацетам е показан за допълващо лечение на

- Парциални пристъпи с или без вторична генерализация при възрастни, юноши, деца и кърмачета на 1 или повече месеца с епилепсия.
- Миоклонични пристъпи при възрастни и юноши на 12 и повече години с ювенилна миоклонична епилепсия.
- Първично генерализирани тонично-клонични припадъци 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 повиши до 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

Старческа възраст (65 години и по-възрастни)

Препоръчва се адаптиране на дозата при пациенти в старческа възраст с нарушена бъбречна функция (виж по-долу „Пациенти с 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 бъде определен креатининовия клирънс на пациента, изразен в ml/min (Cl_{cr}). Cl_{cr} в ml/min може да се определи от стойностите на серумния креатинин (mg/dl) при възрастни и юноши с телесно тегло 50 kg или повече, като се използва следната формула:

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

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/1.73 m 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, подложени на диализа ⁽¹⁾	-	500 до 1,000 mg еднократно дневно ⁽²⁾

⁽¹⁾ През първия ден от лечението се препоръчва натоварваща доза от 750 mg леветирасам.

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



Тъй като клирънсът на леветирацетам зависи от бъбречната функция, при деца с бъбречни увреждания, дозата леветирацетам трябва да се адаптира въз основа на бъбречната функция. Препоръката се основава на проучване при възрастни с бъбречни увреждания.

(Cl_{cr}) 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):

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

K_s = 0,45 при кърмачета до 1-годишна възраст; k_s = 0,55 при деца под 13 години и девойки; k_s = 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 прилагане ⁽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 два пъти дневно	10 до 30 mg/kg два пъти дневно
Лека	50-79	7 до 14 mg/kg два пъти дневно	10 до 20 mg/kg два пъти дневно
Умерена	30-49	3,5 до 10,5 mg/kg два пъти дневно	5 до 15 mg/kg два пъти дневно
Тежка	< 30	3,5 до 7 mg/kg два пъти дневно	5 до 10 mg/kg два пъти дневно
Пациенти в краен стадий на бъбречна недостатъчност, провеждащи диализа	-	7 до 14 mg/kg еднократно дневно ^{(2) (4)}	10 до 20 mg/kg еднократно дневно ^{(3) (5)}

⁽¹⁾ Наличните концентрации на таблетките не са подходящи за пациенти, които не могат да преглъщат таблетки или за прилагане на дози под 250 mg.

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

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

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

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

Пациенти с 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 маскират 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 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. В допълнение, наличните дозови концентрации 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.



Монотерапия

Безопасността и ефикасността на леветирацетам 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 до 17 години) с тегло под 50 kg

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

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.

Препоръчителна доза при кърмачета на 6 и повече месеца, деца и юноши

<i>Тегло</i>	<i>Начална доза 10 mg/kg два пъти дневно</i>	<i>Максимална доза 30 mg/kg два пъти дневно</i>
6 kg ⁽¹⁾	60 mg два пъти дневно	180 mg два пъти дневно
10 kg ⁽¹⁾	100 mg два пъти дневно	300 mg два пъти дневно
15 kg ⁽¹⁾	150 mg два пъти дневно	450 mg два пъти дневно
20 kg ⁽¹⁾	200 mg два пъти дневно	600 mg два пъти дневно
25 kg	250 mg два пъти дневно	750 mg два пъти дневно
Над 50 kg ⁽²⁾	500 mg два пъти дневно	1 500 mg два пъти дневно

⁽¹⁾ Наличните концентрации на таблетките не са подходящи за начално лечение при деца с тегло под 25 kg.

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

Допълващо лечение при кърмачета на възраст от 1 до 6 месеца

Таблетната форма не е адаптирана за употреба при кърмачета.

Начин на приложение

Филмираните таблетки трябва да се приемат през устата, 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 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 съвременните разбирания на клиничната практика, ако се налага спиране на лечението с леветирацетам, се препоръчва това 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 леветирацетам при пациенти с бъбречно увреждане изисква адаптиране на дозата. Оценка на бъбречната функция преди определяне на дозата се препоръчва при пациенти с тежко нарушение на чернодробната функция (вж. точка 4.2).

Самоубийство

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

Поради това, пациентите трябва да бъдат проследявани за признаци на депресия и/или суицидна идеация и поведение, като е необходимо да се предприеме съответното лечение. В случай на поява на признаци на депресия и/или суицидна идеация или поведение, пациентите (и хората, които се грижат за тях) трябва да бъдат посъветвани да потърсят лекарски съвет.

Педиатрична популация

Таблетната форма не е подходяща за приложение 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 под 1 година с епилепсия. Само 35 кърмачета под 1 година с парциални пристъпи 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 леветирацетам 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 леветирацетам.

Липсват категорични данни за клинично значими лекарствени взаимодействия както при възрастни, така и при педиатрични пациенти приемащи до 60 mg/kg/дневно леветирацетам.

На база на ретроспективната оценка на фармакокинетичните взаимодействия при деца и юноши с епилепсия (4 до 17-годишна възраст) се 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 секреция, инхибира реналния клирънс на първичния метаболит, но не и на леветирацетам.



Въпреки това концентрацията на този метаболит остава ниска. Очаква се, че други лекарства, отделяни чрез активна тубулна секреция могат също да намалят реналния клирънс на метаболита. Не е проучен ефектът на леветирацетам върху пробенецид, както и не е установен ефекта му върху други активно секретирани лекарства, например НСПВС, 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.

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. точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен.

Алвотирацетам не се препоръчва по време на бременност и при жени с детероден потенциал, използващи контрацепция, освен в случаите на абсолютна необходимост.

Физиологичните промени по време на бременността могат да повлияят на концентрацията на леветирацетам, подобно на други антиепилептични лекарства. По време на бременността се наблюдава понижаване на плазмените концентрации на леветирацетам. Понижаването е изразено през третия триместър (до 60 % от изходното ниво преди бременността). Затова на бременните жени, приемащи леветирацетам 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 човешката кърма, 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, 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. По тази причина се препоръчва повишено внимание при пациенти, извършващи определени дейности, като шофиране или работа с машини. Пациентите трябва да бъдат посъветвани да не шофират или работят с машини докато не се установи, че способността им да изпълняват тези дейности не е засегната.

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-маркетинговия опит.

Най-често съобщаваните нежелани реакции са назофарингит, сънливост, главоболие, умора и замаяност. 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

Проявените нежелани лекарствени реакции при клинични изпитвания (при възрастни, юноши, деца и кърмачета над 1 месец) и от пост-маркетингов опит са изброени в таблицата по-долу по системно-органна класификация 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 ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$),

Много редки ($< 1/10\ 000$).

MedDRA Системо- органични класове	Категории на честота			
	<i>Много чести</i>	<i>Чести</i>	<i>Нечести</i>	<i>Редки</i>
Инфекции и инфестации	Назофарингит			Инфекции
Нарушения на кръвта и лимфната система			Тромбоцитопения, левкопения	Панцитопения, неутропения
Нарушения на метаболизма и храненето		Анорексия	Намаляване на теллото, повишаване на теллото	
Психични нарушения		Депресия, враждебност/агресивност, безпокойство, безсъние, нервност/раздразнителност	Опит за самоубийство, суицидна идеация, психотично разстройство, необичайно поведение,	Извършено самоубийство, личностни нарушения, аномално мислене



			халюцинации, гняв, състояние на объркване, паническа атака, емоционална нестабилност/ промени в настроението, тревожност	
Нарушения на нервната система	Сомнолентност, главоболие	Конвулсии, нарушение на равновесието, замаяност, летаргия, тремор	Амнезия, нарушение на паметта, нарушена координация / атаксия, парестезия, нарушение на вниманието	Хореоатетоза, дискинезия, хиперкинезия
Нарушения на очите			Диплопия, замъглено зрение	
Нарушения на ухото и лабиринта		Вертиго		
Респираторни, гърдни и медиастинални нарушения		Кашлица		
Стомашно- чревни нарушения		Болки в корема, диария, диспепсия, повръщане, гадене		Панкреатит
Хепатобилиарни нарушения			Абнормни резултати при функционални чернодробни тестове	Чернодробна недостатъчност, хепатит
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Обрив	Алоpecia, екзема, пруритус	Токсична епидермална некролиза, синдром на Stevens-Johnson, еритема мултиформе
Нарушения на мускулно- скелетната система и съединителната тъкан			Мускулна слабост, миалгия	



Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		Астения/умора		
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции			Нараняване	

Описание на избрани нежелани реакции

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

При няколко случая на алопеция се наблюдава възстановяване след преустановяване приема на леветирацетам.

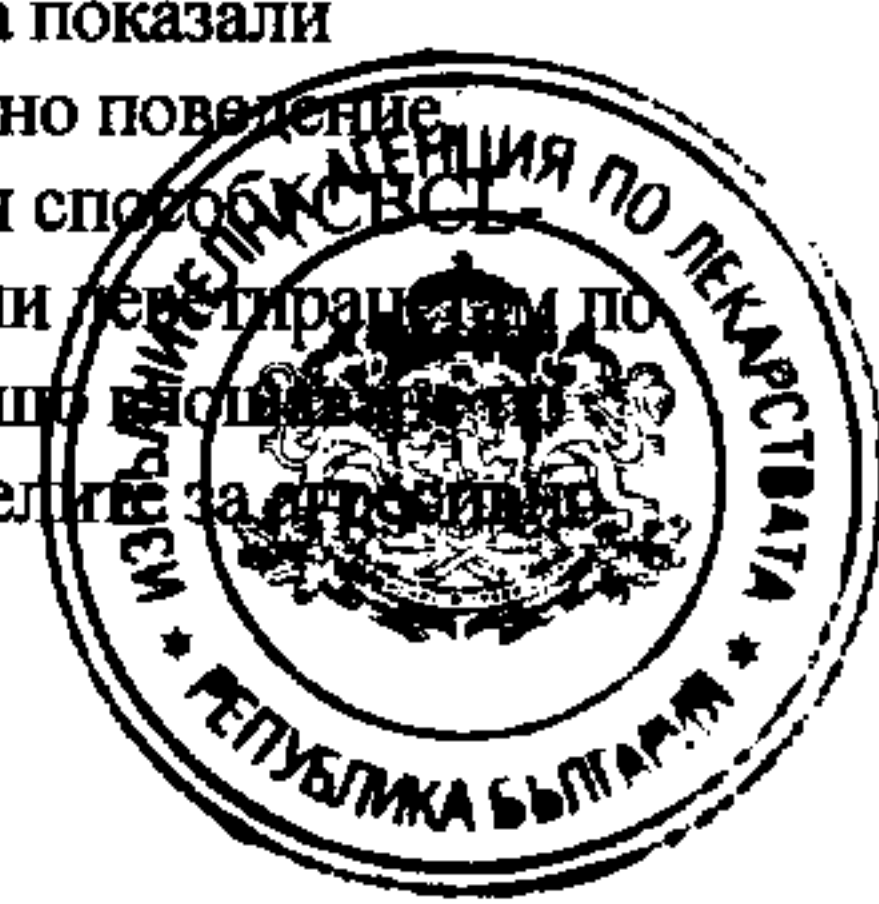
При някои от случаите на панцитопения е установено подтискане на костния мозък.

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 е 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 (общо 5,6 %) и летаргия (общо 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 с неинфериорен дизайн при деца е оценило когнитивните и невропсихологичните ефекти на леветирацетам при деца от 4 до 16-годишна възраст 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 спогобник 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; нещо повече, 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 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. Ефективността 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 -ethyl-2-охо-1-путолидин ацетамиде), 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 дала. 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 е установено, че леветирацетам притежава афинитет за 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 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 (епилептиформено 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



Ефикасността на леветирацетам е установена в 3 двойно-слепи, плацебо-контролирани проучвания, в които възрастни пациенти са третирани с дози от 1 000 mg, 2 000 mg или 3 000 mg/ден прилагани в 2 отделни приема при продължителност на лечението до 18 седмици. Обобщеният анализ показва, че процентът на пациентите, при които се достига 50 % или по-значимо намаление спрямо изходното ниво на честотата на парциалните пристъпи за една 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

Ефикасността на леветирацетам при педиатрични пациенти (от 4 до 16-годишна възраст) е доказана в двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване включващо 198 пациенти при продължителност на лечението 14 седмици. В това проучване, пациентите са 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-значимо намаление спрямо изходното ниво на честотата на парциалните пристъпи за седмица. При продължително дългосрочно лечение 11,4 % от пациентите не са получавали пристъпи поне в продължение на 6 месеца и 7,2 % поне в хода на една година.

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

Първоначалната оценка на ефективността е нивото на терапевтичния отговор (процентът пациенти с ≥ 50 % намаление на дневната честота на парциалните пристъпи, спрямо изходното ниво), 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 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. В изследването са включени единствено пациенти с непредизвикани парциални пристъпи или генерализирани тонично-клонични пристъпи. След рандомизация са определени пациенти, третирани съответно с 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 към лечението.

При 73,0 % от пациентите приемащи леветирацетам и 72,8 % от пациентите приемащи карбамазепин е установено отсъствие на пристъпи в продължение на 6 месеца; установената абсолютна разлика между двата вида терапия е 0,2 % (95 % CI: -7,8 8,2). В продължение на 12 месеца при повече от половината от пациентите е налице клинична ремисия, изразяваща се в отсъствие на пристъпи (56,6 % и 58,5 % съответно от пациентите приемали леветирацетам и карбамазепин CR).



В проучване рефлектиращо върху 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 в различни синдроми. Повечето пациенти са били с ювенилна миоклонична епилепсия.

В това проучване леветирацетам е прилаган в доза 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 броя на дните в 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 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 в 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 и юноши 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 е с висока степен на разтворимост и пенетрация. Фармакокинетичният му профил има линеен характер при ниска интра- и интериндивидуална 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 прилаганата перорална доза леветирацетам изразени в mg/kg телесна маса. Поради това в хода на лечението не е необходимо мониториране на плазмените нива на леветирацетам.

Установена е значима корелация между концентрациите в слюнката и тези в плазмата, както при възрастни, така и при деца (съотношението на слюнка/плазма по отношение на концентрацията варира от 1 до 1,7 при орална таблетна форма и 4 часа след приема на перорален разтвор).

Възрастни и юноши

Абсорбция

Леветирацетам се абсорбира бързо след перорално приложение. Абсолютната бионаличност е близка до 100 %.



Максимални плазмени концентрации (C_{max}) се достигат 1,3 часа след приема. Равновесни плазмени концентрации се достигат след два дни при схема на приемане 2 пъти дневно. Максималните концентрации (C_{max}) са обичайно 31 и 43 $\mu\text{g/ml}$ съответно след еднократна доза 1000 mg и многократно приложение на 1000 mg два пъти дневно.

Степента на абсорбция не зависи от дозата и не се влияе от приема на храна.

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 до 0,7 l/kg, което е близо до общия обем на водата в организма.

Биотрансформация

При хора леветирацетам не се метаболизира в значителна степен. Основният път на метаболизиране (24 % от дозата) е ензимната 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).

Останалите неидентифицирани компоненти са само 0,6 % от дозата.

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

In vitro леветирацетам и неговият първичен метаболит не инхибират изоформите на главния чернодробен комплекс у хората- цитохром P₄₅₀ (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 и 1A2), глюкуронил трансферазата (UGT1A1 и UGT1A6) и епоксид хидроксилазната активност. В допълнение, леветирацетам не въздейства *in vitro* върху глюкуронирането на валпроевата киселина.

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

Елиминиране

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

Главният път на елиминиране е чрез урината за средно 95 % от приложената доза (приблизително 93 % от приетата доза се отделя в рамките на 48 часа). Чрез изпражненията се отделят само около 0,3 % от приложената доза.

Кумулативната екскреция чрез урината на леветирацетам и неговия първичен метаболит 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.



първичният метаболит също се отделя чрез тубулна секреция в допълнение към гломерулната филтрация. Отделянето на леветирацетам корелира с креатининовия клирънс.

Пациенти в старческа възраст

При пациенти в старческа възраст времето на полуживот е увеличено 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, при пациенти със средно до тежко бъбречно увреждане, се препоръчва адаптиране на поддържащата дневна доза на леветирацетам на базата на креатининовия клирънс (вж. точка 4.2).

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

По време на обичайната четири часова диализна процедура фракционно се отделят 51 % от леветирацетам.

Чернодробно увреждане

Не се наблюдава значителна промяна в клирънса на леветирацетам при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане. Клирънсът на леветирацетам при повечето пациенти с тежко чернодробно увреждане е намален с повече от 50 % поради съпътстващо бъбречно увреждане (вж. точка 4.2).

Педиатрична популация

Деца (4 до 12 години)

Плазменият полуживот на леветирацетам след приемане на единична доза (20 mg/kg) от деца (6-12 години) с епилепсия е 6,0 часа. Привидният телесен коригиран към теглото клирънс е приблизително с 30 % по-висок от този на възрастни с епилепсия.

Леветирацетам се абсорбира бързо след многократно перорално приложение (20 до 60 mg/kg/дневно) при деца с епилепсия (4-12 години).

Максимални плазмени концентрации се достигат 0,5 до 1 час след приема. Наблюдавано е линейно и дозо-пропорционално повишаване на максималните плазмени концентрации и площта под кривата. Времето на полуелиминиране ($t_{1/2}$) е около 5 часа. Привидният телесен клирънс е 1,1 ml/min/kg.

Кърмачета и деца (от 1 месец до 4 години)

Леветирацетам се абсорбира бързо след приложението на единична доза (20 mg/kg) от 100 mg/ml перорален разтвор при деца (от 1 месец до 4 години) с епилепсия, като максимални плазмени концентрации се достигат приблизително 1 час след приема. Данни от фармакокинетични проучвания показват, че времето на полуелиминиране е по-кратко (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).

Телесното тегло е значимо свързано с привидния телесен клирънс (клирънсът се повишава с повишаването на телесното тегло) и привидния обем на разпределение в популационния фармакокинетичен анализ при пациенти от 1-месечна до 16-годишна възраст. Възрастта също влияе върху двата параметъра. Този ефект е изразен при по-малките кърмачета и намалява с 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 индуциращите АЕЛ.



5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклиничните данни, въз основа на конвенционалните изследвания на безопасността, фармакологията, генотоксичността и канцерогенността не показват извънреден риск при хора.

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

Не са наблюдавани нежелани ефекти върху фертилитета или репродуктивната способност при мъжки и женски 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 за оценка на ефекта върху ембрио-феталното развитие (ЕФР) при плъхове, третирани ежедневно с дози 400, 1200 и 3600 mg/kg. При приложение на доза 3600 mg/kg/ден само в едното от тях е установено слабо намаление в теглото на зародиша, свързано с гранично повишение на скелетни изменения/незначителни аномалии. Липсва ефект върху показателя ембрионална смъртност, както и не е отчетено повишение на честотата на малформациите. НННР (Ниво на ненаблюдавани нежелани реакции) е 3600 mg/kg/ден при бременни женски плъхове (x 12 максималната препоръчана дневна доза при хора МПДХ, на mg/m² база) и 1200 mg/kg/ден при зародишите.

Проведени са четири проучвания за установяване на потенциални ефекти върху ембрио-феталното развитие при зайци, третирани с дози 200, 600, 800, 1200 и 1800 mg/kg/ден. Приложението на доза от 1800 mg/kg/ден е довело да развитие на забележима токсичност при майката и намаление на теглото на плода, свързано с повишен риск от сърдечно-съдови/скелетни аномалии. НННР е < 200 mg/kg/ден при майката и 200 mg/kg/ден при плода (равно на МПДХ на mg/m² база).

Проучване на пери- и постнаталното 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 преживаемостта, растежа и развитието на F₁ поколение до отбиването им (x 6 МПДХ на mg/m² база).

Неонаталните и ювенилни проучвания при животни (плъхове и кучета) не показват нежелани ефекти по отношение на стандартното развитие или съзряване при приложение на дози до 1800 mg/kg/дневно (x 6-17 МПДХ на mg/m² база).

Оценка на риска за околната среда (ERA)

Малко вероятно е употребата на Алвотирацетам 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

Царевично нишесте

Повидон

Кроскармелоза натрий

Колоидален силициев диоксид

Магнезиев стеарат

Филмово покритие



Алвотирацетам 250 mg

Хипромелоза бсР, титанов диоксид (Е 171), макрогол 400, индиго кармин алуминиев лак (Е 132)

Алвотирацетам 500 mg

Хипромелоза бсР, титанов диоксид (Е 171), макрогол 400, жълт железен оксид (Е 172)

Алвотирацетам 1000 mg

Хипромелоза 15сР, титанов диоксид (Е 171), макрогол 6000

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

3 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Няма специални изисквания.

6.5 Данни за опаковката

Таблетките Алвотирацетам 250 mg, 500 mg и 1000 mg са опаковани в блистери от обикновено алуминиево фолио и нетоксичен, безцветен, прозрачен термоформовъчен PVC/PE/PVDC филм.

Блистерите са опаковани в картонени кутии, съдържащи 30 филмирани таблетки.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Alvogen IPCo S.à.r.l
5, rue Heienhaff, L-1736 Senningerberg
Люксембург

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

