

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Дретацен 250 mg филмирани таблетки
Dretacen 250 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 250 mg леветирацетам (*levetiracetam*).

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

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

Дретацен 250 mg филмирани таблетки:

Светло сини, овални, двойноизпъкнали филмирани таблетки, с делителна черта от двете страни, с издълбан надпис LVT / 250 от едната страна.

Таблетката може да бъде разделена на две равни половини.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

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

Леветирацетам е показан като допълваща терапия

- при лечението на парциални пристъпи със или без вторична генерализация при възрастни, юноши, 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 до начална 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

ИНСИДЕНТЪТ НА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Код Рев. №	20 110 052
Разрешение №	22849 / 22.07.2013
Освободен №	



Допълваща терапия 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

Пациенти в напреднала възраст (65 години и повече)

Препоръчва се адаптиране на дозата при пациенти в напреднала възраст с нарушена бъбречна функция (вж. 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 се знае креатининовия клирънс на пациента, изразен в ml/min (CLcr). При възрастни и юноши с тегло 50 kg или повече, CLcr в ml/min може да се определи от серумния креатинин (mg/dl) чрез следната формула:

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

След това, CLcr се адаптира спрямо телесната повърхност (BSA) както следва:

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

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 с леветирацетам се препоръчва натоварваща доза от 750 mg

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



При деца с бъбречни увреждания, е необходимо дозата леветирацетам 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):

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

ks= 0,45 при доносни 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	Креатинино в клирънс (ml/min/1,73 m ²)	Доза и честота на дозиране (1)	
		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 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) Леветирацетам перорален разтвор се препоръчва при дози под 250 mg и за пациенти, които не могат да поглъщат 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

Вашият лекар ще Ви предпише най-подходящата лекарствена форма, начин на приложение и концентрация според възрастта, теглото и дозата.

Таблетната форма не е подходяща за приложение при бебета и деца под 6 годишна възраст. Леветирацетам перорален разтвор е препоръчителната форма за употреба при тези пациенти. В допълнение, наличните дозови концентрации на таблетната форма не са подходящи за започване на лечението при деца с телесно тегло под 25 kg, за пациенти, които не могат да поглъщат таблетки или за прилагане на дози под 250 mg.

Монотерапия

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

Няма налични данни.

Допълваща терапия 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 препоръчителната 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 30 mg/kg два пъти дневно. При промяна дозата не трябва да се понижава или повишава 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 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	1 500 mg два пъти дневно

⁽¹⁾ При деца с телесно тегло 25 kg или по-малко 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.

Допълваща терапия при бебета на възраст от 1 месец до не повече от 6 месеца
При бебета се прилага перорален разтвор.

Начин на приложение



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

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към леветирацетам 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

Прекратяване 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 коригиране 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 случаи на самоубийство, опит за самоубийство, суицидни идеации и поведение. Мета-анализ на рандомизирани, плацебо-контролирани проучвания на антиепилептични лекарствени продукти показва малък, но повишен риск от поява на суицидни мисли и поведение. Механизмът на този риск не е известен.

Поради това, пациентите трябва да бъдат проследявани за признаци на депресия и/или суицидни идеации и поведение и трябва да се предприеме подходящо лечение. Пациентите (и хората, които се грижат за тях) трябва да бъдат посъветвани да потърсят лекарска помощ, в случай че се появят признаци на депресия и/или суицидни идеации или поведение.

Педиатрична популация

Таблетната форма не е подходяща за прилагане при бебета 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 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.

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 лекарствени средства (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 допълващата терапия с орално 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), инхибитор на бъбречната тубулна секреция, потиска 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, *напр.* НСПВС, сулфонамиди и метотрексат.

Орални 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, 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. Леветирацетам не се препоръчва по време на бременност и при жени с детороден 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). На бременни жени, лекувани с 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 кърмата. Поради това, кърменето не се препоръчва. 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. 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. Затова се препоръчва повишено внимание при пациенти, които извършват определени дейности, напр. шофиране или работа с машини. Пациентите трябва да бъдат предупредени да не шофират или използват машини, докато не 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 реакции, представен по-долу, е базиран върху обобщени данни от плацебо-контролирани клинични проучвания с проучване на всички показания, с общ брой от 3416 пациенти, лекувани с леветирацетам. Тези данни са допълнени с употребата на леветирацетам в съответни дългосрочни проучвания с отворен дизайн, както и с опита след пускането на пазара. Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции са назофарингит, сънливост, главоболие, умора и замаяност. Профилът на безопасност на леветирацетам най-общо е подобен във възрастовите групи (възрастни и педиатрични пациенти) и в одобрените епилептични показания.

Табличен списък на нежеланите лекарствени реакции

Нежеланите лекарствени реакции, докладвани при клинични проучвания (при възрастни, юноши, деца и новородени > 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 ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$) и много редки ($< 1/10\ 000$).

MedDRA СОК	Категория според честотата			
	Много чести	Чести	Нечести	Редки
<u>Инфекции и инфестации</u>	назофарингит			инфекция
<u>Нарушения на кръвта и лимфната система</u>			Тромбоцитопения, левкопения	Панцитопения, неутропения



<u>Нарушения на метаболизма и храненето</u>		Анорексия	Увеличаване на теглото, намаляване на теглото	
<u>Психични нарушения</u>		Депресия, враждебност/ агресивност, тревожност, безсъние, нервност/ раздразнителност	Опит за самоубийство, суицидни идеации, психотично нарушение, необичайно поведение, халюцинации, гняв, объркване, панически атаки, емоционална нестабилност/ промени в настроението, възбуда	Самоубийство, личностни нарушения, абнормно мислене
<u>Нарушения на нервната система</u>	Сомнолентност, главоболие	Конвулсии, нарушения в равновесието, замаяност, летаргия, тремор	Амнезия, нарушения на паметта, абнормна координация/ атаксия, парестезия, нарушения на вниманието	Хореоатетоза, дискинезия, хиперкинезия
<u>Нарушения на очите</u>			<u>Диплопия,</u> <u>замъглено зрение</u>	
<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, гадене, повръщане		Панкреатит
<u>Хепато-билиарни нарушения</u>			Абнормни резултати при изследвания на <u>функцията на черния дроб</u>	Чернодробна недостатъчност, хепатит



<u>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</u>		Обрив	Алоpecia, 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		
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции			Наранявания	

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 случаи на панцитопения се установява потискане на костния мозък.

Педиатрична популация

При пациенти на възраст от 1 месец до по-малко от 4 години, общо 190 пациента са били лекувани с леветирацетам в плацебо-контролирани дългосрочни проучвания и дългосрочни проучвания с отворен дизайн. Шестдесет (60) от тези пациенти са били лекувани с леветирацетам в плацебо-контролирани проучвания. При пациентите на възраст 4 – 16 години общо 645 пациенти са били лекувани с леветирацетам в плацебо-контролирани дългосрочни проучвания и дългосрочни проучвания с отворен дизайн. 233 от тези пациенти са били лекувани с леветирацетам в плацебо-контролирани проучвания. И двете от тези възрастови групи педиатрични пациенти тези данни са допълнени с опита от използване на леветирацетам след пускането на пазара.

Профилът на нежеланите лекарствени реакции на леветирацетам най-общо е подобен във възрастовите групи и в одобрените епилептични показания. Резултатите за безопасност при педиатричните пациенти в плацебо-контролираните клинични проучвания съответстват на профила за безопасност на леветирацетам при възрастни, освен относно поведенческите и психиатричните нежелани реакции, които са били по-чести при деца, отколкото при възрастни.

При деца и юноши на възраст 4 до 16 години повръщане (много често, 11,2 %), възбуда (често, 3,4 %), промени в настроението (често, 2,1 %), емоционална нестабилност (често, 1,9 %), агресия (често, 8,2 %), абнормно поведение (често, 5,6 %) и летаргия (често, 3,9 %) са докладвани по-често, отколкото при другите възрастови групи или в общия профил на



безопасност. При бебета и деца на възраст от 1 месец до по-малко от 4 години раздразнителност (много често, 11,7 %) и абнормна координация (често, 3,3 %) са докладвани по-често, отколкото при другите възрастови групи или в общия профил на безопасност.

Когнитивното и невропсихологичното действие на леветирацетам при деца от 4- до 16-годишна възраст с парциални пристъпи е било оценено при едно двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване с неинфериорен дизайн за безопасност при деца. Установено е, че леветирацетам не се различава (е не по-лош) от плацебо по отношение на изменението спрямо изходното ниво на Leiter-R внимание и памет, комбиниран скор за изследване на паметта в определената с 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 дългосрочно, отворено проследяващо проучване, не са показали влошаване по отношение на общите показатели 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 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. Ефектът на очистване при диализа е 60% за леветирацетам и 74% за първичния метаболит.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

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

Активното вещество, леветирацетам, е пиролидоново производно (S-енантиомер на α -етил-2-оксо-1-пиролидинов 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, *in vitro* проучвания, леветирацетам демонстрира свързване към специфични места в мозъчната



тъкан на гризачи. Това място на свързване е намиращият се в синаптичните везикули протеин 2А, за който се смята, че участва в освобождаването на везикулите и невротрансмитерната екзоцитоза. Леветирацетам и неговите аналози показват изявен афинитет към свързване с намиращия се в синаптичните везикули протеин 2А, 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 2А подпомага антиепилептичния механизъм на действие на лекарствения продукт.

Фармакодинамични ефекти

Леветирацетам предпазва от парциални и първично генерализирани пристъпи при широк кръг от животински видове, без да провокира конвулсии. 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

Допълваща терапия на парциални пристъпи със 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 (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 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 (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 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. Първият критерий за ефективност е нивото на отговор (процентът пациенти с $\geq 50\%$ намаление, спрямо изходното ниво, на дневната честота на парциалните пристъпи), определен от независим главен наблюдател 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 със 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 принцип 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% CI: -7,8 8,2). Повече от половината от 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, е било възможно съпътстващата антиепилептична терапия да бъде прекъсната при ограничен брой пациенти, които са се повлияли от допълваща терапия с леветирацетам (36 от общо 69 възрастни пациенти).

Допълваща терапия при 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.

Допълваща терапия при 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 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 усвояване. Фармакокинетичният му профил е линеен с ниска 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 пероралната 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 разтвор

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. Равновесно 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 неговия 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 пиролдиновия 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 2D2), глюкуронил трансферазата (UGT1A1 и UGT1A6]) и епоксид хидроксилазната активност.



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. Данните за взаимодействие *in vitro* и *in vivo* с перорални 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 93% от дозата се отделя в рамките на 48 часа). Чрез изпражненията се отделя само 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 исв 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.

Напреднала възраст

При пациенти в напреднала 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. 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. точка 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. точка 4.2).

Педиатрична популация

Деца (4 до 12 години)

След приемане на единична доза (20 mg/kg) от деца (6 до 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 до 12 години), леветирацетам се абсорбира бързо. Пикови плазмени концентрации се достигат до 1,0 час след приема. Наблюдавано е линейно и пропорционално на дозата повишаване на пиковите плазмени концентрации и площта под кривата. Полуживотът е около 5 часа. Привидният телесен клирънс е 1,1 ml/min/kg.



Бebета и деца (1 месец до 4 години)

След приложението на единична доза (20 mg/kg) на 100 mg/ml перорален разтвор при деца (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-скоро бeбета 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 антиепилептични лекарства.

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 са 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 репродуктивната 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, 1 200 и 3 600 mg/kg/ден. При 3 600 mg/kg/ден само в 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 липса на очаквани нежелани реакции (НЛОНР) е 3 600 mg/kg/ден при бременни женски плъхове (12 пъти МПДХ, на база mg/m²) и 1 200 mg/kg/ден при зародишите.

Проведени са четири проучвания за ембрио-фетално 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. НЛОНР <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 1 800 mg/kg/ден. НЛОНР ≥ 1 800 mg/kg/ден за F0 поколението от женски пол 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 1 800 mg/kg/дневно (от 6 до 17 пъти МПДХ на база mg/m²)

Проучване на риска върху околната среда

При използването на Дретацен в съответствие с информацията за лекарствения продукт не е вероятно да възникне неприемливо въздействие върху околната среда (вж. точка 6.6).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Сърцевина:

Повидон К25

Микрокристална целулоза

Кроскармелоза натрий

Кросповидон (тип А)

Силициев диоксид, колоиден безводен

Талк

Магнезиев стеарат

Филмово покритие:

Хипромелоза

Хидроксипропилцелулоза

Макрогол 6000

Титанов диоксид (E171)

Талк

Индиго кармин (E132)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

2 години

След първо отваряне на HDPE бутилка: 100 дни.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Дретацен 250 mg филмирани таблетки са опаковани в OPA/Al/PVC - Al блистери, поставени в картонени кутии, съдържащи 10, 20, 30, 50, 60, 100 и 200 филмирани таблетки или HDPE бутилки с полипропиленова винтова капачка и силикагел капсула, поставени в картонени кутии, съдържащи 50 и 100 филмирани 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

Sandoz d.d.
Verovskova 57, 1000 Ljubljana,
Словения

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20110652

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

7.11.2011

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

01/2013

