

Версия 8, 07/2011

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20/20058
Разрешение №	20616 / 03.01.2013
Оборудване №	

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Lepsitam 500 mg film-coated tablets
Лепситама 500 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа активно вещество леветирацетам (*levetiracetam*) 500 mg.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка
Жълти, продълговати, двойноизпъкнали филмирани таблетки.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

- Монотерапия при лечение на парциални пристъпи с или без вторична генерализация при възрастни и юноши на 16 и повече години с новодиагностицирана епилепсия.
- Допълнително лечение на:
 - парциални пристъпи с или без вторично генерализиране при възрастни, юноши, деца и кърмачета на 1 и повече месеца с епилепсия.
 - миоклонични пристъпи при възрастни и юноши на 12 и повече години с ювенилна миоклонична епилепсия.
 - първични генерализирани тонично-клонични пристъпи при възрастни и юноши на 12 и повече години с идиопатична генерализирана епилепсия.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лекарят трябва да предпише най-подходящата фармацевтична форма, концентрация и опаковка в зависимост от теглото и дозировката. Перорален разтвор трябва да се използва за дози под 250 mg и за пациенти, които не могат да приемат таблетки.

Дозировка

Монотерапия при възрастни и юноши на 16 и повече години

Препоръчаната начална доза е 250 mg двукратно дневно, която след две седмици трябва да се увеличи до начална терапевтична доза от 500 mg двукратно дневно, след което дозата може да бъде увеличена допълнително с по 250 mg двукратно 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-годишни) с тегло 50 kg или повече
Началната терапевтична доза е 500 mg двукратно дневно. С тази доза може да се започне от първия ден на лечението.

В зависимост от поносимостта и клиничния отговор, 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 категории пациенти



Пациенти в напреднала възраст (над 65-годишна възраст)

При пациенти в напреднала възраст с нарушена бъбречна функция се препоръчва коригиране на дозата (виж "Пациенти с бъбречни нарушения" по-долу).

Пациенти с бъбречни нарушения

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

При възрастни пациенти използвайте таблицата по-долу за адаптиране на дозата. За прилагане на тази таблица е необходимо да се знае креатининовия клирънс (CLcr) на пациента, изразен в ml/min.

CLcr в ml/min може да се определи от серумния креатинин (mg/dl) чрез следната формула:

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

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

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

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
Средна	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, провеждащи диализа ⁽¹⁾	-	500 до 1 000 mg веднъж дневно ⁽²⁾

⁽¹⁾ Препоръчва се натоварваща доза от 750 mg през първия ден на лечението с леветирацетам.

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

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

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

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

ks=0,45 при новородени 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 новородени, деца и подрастващи с тегло под 50 kg с увреждане на бъбречната функция:



Група	Креатининов клирънс (ml/min/1,73m ²)	Доза и честота на дозиране (1)	
		Новородени от 1 до 6 месеца	Новородени 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 трябва да се използва за дози под 250 mg и за пациенти, които не могат да приемат 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).

Пациенти с чернодробно увреждане

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

Педиатрична популация

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

Таблетната форма не е приспособена за използване при новородени и деца под 6-годишна възраст. Леветирацетам перорален разтвор е предпочитана форма за използване при тази популация. В допълнение, наличните дозови концентрации на таблетките не са подходящи за първоначалното лечение при деца с тегло, по-малко от 25 kg, за пациенти, които не могат да погълтат таблетки или за приложение на дози под 250 mg. При всички от горните случаи трябва да се използва леветирацетам перорален разтвор.

Монотерапия



Безопасността и ефективността на леветирацетам при деца и подрастващи под 16-годишна възраст като монотерапия не е установена.

Няма налични данни.

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

Леветирацетам перорален разтвор е предпочитана форма за употреба при новородени 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 се увеличи 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.

При деца с тегло 50 kg или повече дозата е както при възрастни.

Препоръчвани дози за новородени на 6 и повече месеца, деца и подрастващи:

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 (3 ml) mg 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 (1)	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 тегло 25 kg или по-малко се препоръчва лечението да започне с леветирацетам 100 mg/ml перорален разтвор.

⁽²⁾ Дозата при деца и подрастващи с тегло над 50 kg или повече е както при възрастни.

Допълващо лечение при новородени на възраст от 1 до 6 месеца

При новородени се прилага перорален разтвор.

Начин на приложение

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

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към леветирацетам, други производни на пиролidon или към някои 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 е необходимо употребата на леветирацетам да се прекрати, то това трябва да става постепенно: например при възрастни и юноши над 50 kg дозата се намалява с по 500 mg два пъти дневно, всеки 2 до 4 седмици; при новородени над 6 месеца, деца и юноши с тегло под 50 kg - намаляване на дозата с не повече от 10 mg/kg два пъти дневно.



седмици; при новородени (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. 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, 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.

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

Педиатрична популация

Таблетната форма не е подходяща за приемане от новородени под 6-месечна 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 новородени с епилепсия под 1 година. Само 35 новородени с парциални пристъпи под 1 година са били включени в клинични проучвания, от които само 13 са били под 6 месеца.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Антиепилептични лекарствени продукти

Данни от клинични проучвания при възрастни преди пускането на пазара показват, че леветирацетам не влияе върху серумните концентрации на съществуващите антиепилептични лекарствени продукти (фенитоин, карбамазепин, валпроева киселина, фенобарбитал, ламотригин, габапентин и примидон), както и че тези антиепилептични лекарствени продукти не влияят върху фармакокинетиката на леветирацетам.

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

Ретроспективната оценка на фармакокинетичните взаимодействия при деца и юноши с епилепсия (4 до 17 години) потвърждава, че допълващото лечение с перорално приложен леветирацетам не повлиява стационарните серумни концентрации на едновременно прилаганите карбамазепин и валпроат. Въпреки това данните предполагат 20% по-висок клирънс на леветирацетам при деца, приемащи ензим-индуциращи антиепилептични лекарствени продукти. Не се налага адаптиране на дозата на лекарствените продукти.

Пробенецид

Установено е, че пробенецид (500 mg четири пъти дневно), блокер на бъбречната тубулна секреция, инхибира реналния клирънс на първичния метаболит, но не и на леветирацетам. Въпреки това концентрацията на този метаболит остава ниска. Очаква се, че други лекарства, екскретирани с активна тубулна секреция, могат също да намалят реналния клирънс на метаболита. Ефектът на леветирацетам върху пробенецид не е проучен, както не е установен и ефекта му върху други активно секретирани лекарства, като 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 (лутеинизиращи хормони и прогестерон) не се променят. Леветирацетам 2 000 mg дневно не повлиява фармакокинетиката на дигоксин и варфарин; протромбиновото време не се променя. Едновременното приложение 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 абсорбцията на леветирацетам не се променя от храна, но скоростта е слабо понижена. Няма данни за взаимодействието на леветирацетам с алкохол.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Няма достатъчно данни за употребата на Лепситам при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен. Лепситам не се препоръчва по време на бременност и при жени с детороден потенциал, използващи контрацепция, освен в случаите на абсолютна 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

Лепситам се отделя в майчината кърма, затова не се препоръчва лечение с него по време на кърмене. Въпреки това, ако лечението с леветирацетам е наложително по време на кърмене, съотношението полза/риск трябва да се оцени 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, в началото на лечението или при последващо увеличаване на дозата, може да се появи сънливост или други симптоми от страна на централната нервна система. Ето защо се препоръчва повишено внимание при пациенти, извършващи определени задачи като шофиране или работа с машини. Пациентите трябва да бъдат предупредени да не използват каквато и да е техника или машини докато установят, че възможността им за това не се е повлияла.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Профилът на нежеланите събития, представени по-долу, се основава на анализа на сборни плацебо-контролирани клинични изпитвания за всички изследвани 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-честите 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

Проявените нежелани лекарствени реакции при клинични изпитвания (при възрастни, подрастващи, деца и новородени над 1 месец) или от пост-маркетингов опит са изброени по системо-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 SOC	Категории на честота			
	Много чести	Чести	Нечести	Редки
Инфекции и инфестации	назофарингити			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, халюцинации, гняв, състояние на объркване, паническа атака, емоционална нестабилност/промени в настроението, тревожност	извършено самоубийство, личностни нарушения, абнормно мислене
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, гръдни и медиастинални нарушения		кашлица		
Стомашно-чревни нарушения		болки в корема, диария,		



		диспепсия, повръщане, гадене		
Хепатобилиарни нарушения			абнормни результати при функционални чернодробни тестове	чернодробна недостатъчност, хепатит
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		обрив	алопеция, 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 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 открити разширени проучвания. Шестдесет (60) от тези пациенти са били лекувани с леветирацетам в плацебо-контролирани проучвания. При пациенти на възраст 4-16 години, общо 645 пациенти, са били лекувани с леветирацетам в плацебо-контролирани и отворени разширени проучвания. В плацебо-контролирани проучвания 233 от тези пациенти са били лекувани с леветирацетам. В тези две педиатрични възрастови групи, тези данни са допълнени с пост-маркетингов опит за употреба на леветирацетам.

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



са съобщавани по-често, отколкото при другите възрастови групи, или в общия профил на безопасност.

Двойно-сляпо, плацебо контролирано проучване за безопасност при деца с неинфериорен дизайн е оценило когнитивното и невропсихологичното действие на леветирацетам при деца от 4 до 16-годишна възраст с парциални пристъпи. Установено е, че леветирацетам не се различава (не е по-лоша) спрямо плацебо по отношение на промяната спрямо изходното ниво на *Leiter-R* внимание и памет, комбиниран скор за изследване на паметта в определената в протокола популация.

Резултатите, свързани с поведенческата и емоционална функция, са показали влошаване при лекуваните с 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, открито 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 за леветирацетам. Лечението при предозиране е симптоматично и може да включва хемодиализа. Ефектът 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-oxo-1-pyrrolidine acetamide), 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 антиепилептични лекарствени продукти. *Ин vitro* и *ин vivo* опитите показват, че леветирацетам не променя основните характеристики на клетката и нормалната невротрансмисия.

Ин 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 променя редукцията в потока в GABA- и глицин-зависимите каналчета, индуцирани от цинк и β -карболини. Освен това, в *ин 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 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 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 първични генерализирани пристъпи при широк кръг животински модели, без да има про-конвулсивен ефект. Първичният метаболит е неактивен. При хора активността по отношение както на парциалните, така и на генерализираните епилептични състояния (епилептиформно освобождаване/фотопароксизмален отговор) потвърждава широкия фармакологичен спектър на леветирацетам.

Клинична ефикасност и безопасност

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

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

Педиатрична популация

При педиатрични пациенти (от 4 до 16-годишна възраст) ефикасността на леветирацетам е доказана в двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване, включващо 198 пациенти и с продължителност на лечението 1414 седмици. В това проучване пациентите, получавали леветирацетам като постоянна доза от 60 mg/kg/дневно (прием два пъти на ден), 44,6% от пациентите, приемащи леветирацетам и 19,6% от пациентите, приемащи плацебо, са имали 50% или по-високо намаление спрямо изходното ниво на честотата на парциалните пристъпи за седмица. При продължително дългосрочно лечение 11,4% от пациентите не са получавали пристъпи поне за 6 месеца и 7,2% поне за 1 година.

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

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

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

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



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

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

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

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

В това проучване дозата на леветирацетам е била 3 000 mg/ден, разделена на 2 приема.

58,3% от пациентите, приемащи леветирацетам, и 23,3% от пациентите на плацебо са с поне 50% намаление на дните през седмицата с миоклонични пристъпи. При продължително дългосрочно лечение 28,6% от пациентите не са получавали миоклонични пристъпи поне за 6 месеца и 21,0% поне за 1 година.

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

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

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

5.2 Фармакокинетични свойства

Леветирацетам има висока степен на разтворимост и проникване. Фармакокинетичният му профил е линеен с ниска интра-индивидуална и интер-индивидуална вариабилност. Няма промяна в клирънса след многократно приложение. Няма данни за съществена вариабилност по отношение на пола, расата и циркадният ритъм. Фармакокинетичният профил е сравним при здрави доброволци и пациенти с епилепсия.

Поради пълната и линейна абсорбция, плазмените нива могат да бъдат предвидени в зависимост от оралната доза леветирацетам, изразени в mg/kg телесна маса. Ето защо не е необходимо следене на плазмените нива леветирацетам.

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

Възрастни и подрастващи

Абсорбция

Леветирацетам се абсорбира бързо след перорално приложение. Абсолютната орална биодостъпност е близка до 100%. Пикови плазмени концентрации (C_{max}) се достигат 1,3 часа след приема. Състояние *steady-state* се достига след два дни при схема на приемане 2 пъти дневно. Пиковите концентрации (C_{max}) са обичайно 31 µg/ml и 43 µg/ml, съответно след еднократна доза 1 000 mg и многократно, два пъти дневно приложение на 1 000 mg.

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



Разпределение

Няма данни за тъканното разпределение при хора.

Нито леветирацетам, нито неговия първичен метаболит са свързани 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 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, *сб* L057, не участват чернодробните цитохром P450 изоформи. Хидролизата на ацетамидната група е установена в голям брой тъкани, включително кръвни клетки. Метаболитът *сб* L057 е фармакологично неактивен.

Установени са също и два второстепенни метаболита. Единият се получава чрез 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), глюкуронил трансферазата (UGT1A1 и UGT1A6) и епоксид хидроксилазната активност. В допълнение, леветирацетам не въздейства *in vitro* върху глюкуронирането на валпроева киселина. В култури от човешки хепатоцити леветирацетам оказва слаб или никакъв ефект върху CYP1A2, SULT1E1 или UGT1A1. Леветирацетам е слаб индуктор на CYP2B6 и CYP3A4. *In vitro* и *in vivo* данните за взаимодействия с перорални контрацептиви, дигоксин и варфарин показват, че *in vivo* не се очаква значимо индуциране на ензими. Затова малко вероятно е взаимодействие на леветирацетам с други вещества.

Елиминиране

Плазменият полуживот при възрастни е 7 ± 1 часа и не варира в зависимост от дозата, пътя на прилагане и многократния прием. Средният общ телесен клирънс е 0,96 ml/min/kg. Главният път на екскреция е чрез урината и възлиза на 95% от дозата (приблизително 93% от приетата доза се отделят в рамките на 48 часа). Отделянето чрез изпражненията е само за 0,3% от дозата.

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

Реналният клирънс на леветирацетам и *сб* 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.

Пациенти в напреднала възраст

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

Бъбречно увреждане

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

При пациенти в терминален стадий на бъбречна недостатъчност с анурия, времето на полуживот е приблизително 25 и 3,1 часа съответно по време на междудиализния и диализния период. По време на обичайната 4-часова диализна процедура фракционно се отделят 51% от леветирацетам.

Чернодробно увреждане



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

Педиатрична популация

Деца (4 до 12 години)

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

Новородени и деца (1 месец до 4 години)

След приложение на еднократна доза (20 mg/kg) от 100 mg/ml перорален разтвор при деца с епилепсия (от 1 месец до 4 години), леветирацетам се абсорбира бързо, като пиковите плазмени концентрации се достигат приблизително 1 час след приема. Фармакокинетичните резултати показват, че времето на полуживот 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 това при възрастни (0,96 ml/min/kg).

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

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

5.3 Предклинични данни за безопасност

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

Нежелани лекарствени реакции, които не са наблюдавани по време на клиничните проучвания, но установени при плъхове и в по-малка степен при мишки, при нива на прилагане, подобни на тези при човека и с възможна връзка с клиничната употреба, са чернодробните промени, показващи адаптивния отговор, като нарастване на теглото и центрилобуларна хипертрофия, мастна инфилтрация и повишаване на чернодробните ензими в плазмата.

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

Проведени са две ембрио-фетални развойни (ЕФР) проучвания при плъхове с 400, 1 200 и 3 600 mg/kg/ден. При 3 600 mg/kg/ден в само едно от 2 ЕФР проучвания е имало слабо намаление в теглото на зародиша, свързано с гранично повишение на малформациите. Липсва ефект върху смъртността на ембрионите и липсва повишение на честотата на малформациите НННР (Ниво на ненаблюдавани нежелани реакции) е 3 600 mg/kg/ден при бременни женски плъхове (x 12 максималната препоръчана дневна доза при хора МПДХ, на mg/m² база) и 1 200 mg/kg/ден при зародишите.

Проведени са четири ембрио-фетални развойни проучвания при зайци, покриващи дози от 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. НННР е <200 mg/kg/ден при майката и 200 mg/kg/ден при плода (равно на МПДХ на mg/m² база).



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

Неонаталните и ювенилни проучвания при животни (плъхове и кучета) не показват нежелани ефекти по отношение на стандартното развитие или съзряване при дози до 1 800 mg/kg/дневно (x 6 – x 17 МПДХ на mg/m² база).

Оценка на риска за околната среда (ERA)

Малко вероятно е употребата на Лепситама 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:

Калциев хидрогенфосфат дихидрат

Микрокристална целулоза

Кросповидон тип А

Хидроксипропилцелулоза (L)

Филмово покритие Опадрай 20J22730:

Хидроксипропилцелулоза

Хипромелоза

Пропиленгликол

Хинолиново жълто алуминиев лак

Сорбинова киселина

Сорбитан моноолеат

Титанов диоксид (E171)

Ванилин

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Няма специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Лепситама 500 mg филмирани таблетки са пакетирани в бели блистери от непрозрачно PVC/PE/PVDC-алуминиево фолио и в картонени кутии, съдържащи 30 таблетки.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

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



7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

СОФАРМА АД
ул. Илиенско шосе 16, 1220 София, България
Tel. + 359 2 8134 253, Fax: + 359 2 936 0286

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20120058

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

25.01.2012

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Юли 2012

