

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Леветирацетам Стада 250 mg филмирани таблетки
Леветирацетам Стада 500 mg филмирани таблетки
Леветирацетам Стада 750 mg филмирани таблетки
Леветирацетам Стада 1000 mg филмирани таблетки

Levetiracetam Stada 250 mg film-coated tablets
Levetiracetam Stada 500 mg film-coated tablets
Levetiracetam Stada 750 mg film-coated tablets
Levetiracetam Stada 1000 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Леветирацетам Стада 250 mg филмирани таблетки
Всяка филмирана таблетка съдържа 250 mg леветирацетам (*levetiracetam*).

Леветирацетам Стада 500 mg филмирани таблетки
Всяка филмирана таблетка съдържа 500 mg леветирацетам (*levetiracetam*).

Леветирацетам Стада 750 mg филмирани таблетки
Всяка филмирана таблетка съдържа 750 mg леветирацетам (*levetiracetam*).

Леветирацетам Стада 1000 mg филмирани таблетки
Всяка филмирана таблетка съдържа 1000 mg леветирацетам (*levetiracetam*).

Помощни вещества с доказано действие:

Леветирацетам Стада 750 mg филмирани таблетки:
Всяка филмирана таблетка съдържа оцветител 0,228 mg Сънсет Жълто FCF алуминиева сол (E110).

За пълния списък на помощните вещества вж. точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки

Леветирацетам Стада 250 mg са сини, продълговати, двойноизпъкнали филмирани таблетки с делителна черта от едната страна и дължина около 12,8 mm. Таблетката може да бъде разделена на две равни дози.

Леветирацетам Стада 500 mg са жълти продълговати, двойноизпъкнали филмирани таблетки с делителна черта от едната страна и дължина около 16,4 mm. Таблетката може да бъде разделена на две равни дози.

Леветирацетам Стада 750 mg са розово-оранжеви продълговати, двойноизпъкнали филмирани таблетки с делителна черта от едната страна и дължина около 18,6 mm. Делителната черта е само

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към Рег. № 20 11 0 2 35-8
Разрешение № 11-16 110-3 / 13. 12. 2011
Одобрение №



за улесняване на счупването за по-лесно преглъщане, а не за да разделя таблетката на две равни дози.

Леветирацетам Стада 1000 mg са бели, продълговати, двойноизпъкнали филмирани таблетки с делителна черта от едната страна, с дължина около 19,1 mm. Делителната черта е само за улесняване на счупването за по-лесно преглъщане, а не за да разделя таблетката на две равни дози.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Леветирацетам Стада е показан като монотерапия при лечение на парциални пристъпи с или без вторична генерализация при пациенти над 16-годишна възраст с новодиагностицирана епилепсия.

Леветирацетам Стада е показан като допълващо лечение при:

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

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Монотерапия при възрастни и юноши над 16-годишна възраст

Препоръчителната начална доза е 250 mg два пъти дневно, която след две седмици да се повиши на първоначална терапевтична доза от 500 mg два пъти дневно. След това дозата може да се повишава с по 250 mg два пъти дневно на всеки две седмици в зависимост от клиничния отговор. Максималната доза е 1 500 mg два пъти дневно.

Допълващо лечение при възрастни (≥ 18 години) и юноши (12-17 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 (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 над 50 kg CLcr в ml/min може да се определи от серумния креатинин (mg/dl) чрез следната формула: [140 – възрастта (години)] x

$$[140 - \text{age (years)}] \times \text{weight (kg)}$$

$$\text{CLcr (ml/min)} = \frac{\text{[140 - age (years)]} \times \text{weight (kg)}}{72 \times \text{serum creatinine (mg/dl)}} \quad (\times 0.85 \text{ for women})$$

$$72 \times \text{serum creatinine (mg/dl)}$$

Then CLcr is adjusted for body surface area (BSA) as follows:

$$\text{CLcr (ml/min)}$$

$$\text{CLcr (ml/min/1.73 m}^2\text{)} = \frac{\text{CLcr (ml/min)}}{\text{BSA subject (m}^2\text{)}} \times 1.73$$

$$\text{BSA subject (m}^2\text{)}$$

Адаптиране на дозата при възрастни и юноши с тегло над 15 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 на диализа (1)	-	500 до 1000 mg веднъж дневно (2)

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

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

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

Препоръката се основава на проучване при възрастни с бъбречни увреждания.

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



Height (m) x ks

CLCr (ml/min/ 1.73 m²)= -----

Serum Creatinine (mg/dl)

Серумен креатинин (mg/dl)

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 юноши с тегло под 50 kg с увреждане на бъбречната функция

Група	Креатининов клирънс (ml/min/1,73m ²)	Доза и честота на дозиране	
		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 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 веднъж дневно (2),(4)	10 до 20 mg/kg веднъж дневно (3) (5)

(1) При дози под 125 mg , както и при пациенти, които не могат да преглъщат таблетките, трябва да се използва перорален разтвор

(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

Чернодробно увреждане

При пациенти с лека до умерена степен на чернодробно увреждане не се налага адаптиране на дозата. При пациенти с тежко чернодробно увреждане стойностите на креатининовия клирънс могат да не дадат реална представа за бъбречната недостатъчност. По тази причина при креатининов клирънс < 60 ml/min/1,73m² 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 теглото и дозата. Таблетната форма не е адаптирана за употреба при деца под 6 години. За предпочитане е перорален разтвор при тази популация. Още повече, че наличните концентрации на таблетките не са подходящи за начално лечение при деца, с тегло под 25 kg, при пациенти, неспособни да преглъщат таблетките или за прилагане на дози под 125 mg (половината на таблетка от 250 mg). Във всички тези случаи трябва да се използва перорален разтвор.

Монотерапия

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

Няма налични данни.

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

Началната терапевтична доза е 10 mg/kg два пъти дневно.

В зависимост от клиничния отговор и поносимост, дозата може да бъде увеличена до 30 mg/kg два пъти дневно. Промяната в дозата не трябва да надвишава понижаване или повишаване с повече от 10 mg/kg два пъти дневно на всеки две седмици. Трябва да се използва най-ниската ефективна доза.

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

Препоръчителната доза при новородени 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 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) При деца с телесно тегло 25 kg или по-малко се препоръчва лечението да започне с Леветирацетам Стада 100 mg/ml перорален разтвор

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

Допълващо лечение при новородени на възраст от 1 до 6 месеца

Таблетната форма не е предназначена за приложение при новородени под 6-месечна възраст. При новородени се прилага перорален разтвор.

Начин на приложение

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

4.3 Противопоказания

Свърхчувствителност към активното вещество или към други пиролидинови производни, или към някои от помощните вещества.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Спиране на лечението

Според съвременната клинична практика, ако се налага спиране на лечението с Леветирацетам Стада, 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, всеки две 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 Стада при пациенти с бъбречно увреждане изисква адаптиране на дозата. При пациенти с тежко нарушение на чернодробната функция се препоръчва оценка на бъбречната функция преди определяне на дозата (вж. точка 4.2).

Самоубийство

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

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

Педиатрична популация

Таблетната форма не е подходяща за 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.

Само за Леветирацетам Стада 750 mg:

Съдържа Сънсет Жълто FCF (E110). Може да предизвика алергични реакции.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Антиепилептични лекарствени продукти

Данните от клинични проучвания при възрастни, преди пускане в продажба показват, че Леветирацетам не оказва влияние върху серумните концентрации на съществуващите антиепилептични лекарствени средства (фенитоин, карбамазепин, валпроева киселина, фенобарбитал, ламотригин, габапентин, примидон), както и че тези антиепилептични лекарства 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.

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 се чрез активна тубулна секреция, могат също да намалят реналния клирънс на метаболита. Ефектът на леветирацетам върху пробенецид не е проучен, както не е установен и ефектът му върху други активно секретирани лекарства, като 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.

Леветирацетам Стада не се препоръчва по време на бременност и при жени с детероден потенциал, неползващи 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

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

Фертилитет

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

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. Поради възможна различна индивидуална чувствителност при някои пациенти, в началото на лечението или при последващо увеличаване на дозата, може да се появи сънливост или други симптоми от страна на централната нервна система. Ето защо се препоръчва повишено внимание при пациенти, извършващи определени задачи, като шофиране или работа с машини. Пациентите трябва да бъдат предупредени да не използват каквато и да е техника или машини докато установят, че възможността им за това не се е повлияла.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Събирателните данни за безопасност от клинични проучвания проведени с Леветирацетам Стада при възрастни пациенти с парциални пристъпи показват, че при 46,4% от пациентите приемащи Леветирацетам Стада и 42,2% от плацебо групата са се проявили нежелани лекарствени реакции. Процентът на сериозните нежелани лекарствени реакции е съответно 2,4% и 2,0%. Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции са сънливост, астения и замаяност. Събирателните анализи относно безопасността не показват ясна връзка доза-отговор, но появата и тежестта на нежелани лекарствени реакции от страна на централната нервна система намаляват с времето.

При монотерапия в 49,8 % от случаите се наблюдава поне една нежелана лекарствена реакция. Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции са умора и сънливост.

Проучване, проведено при възрастни и юноши (от 12 до 65 години) с миоклонични пристъпи.



показва, че 33,3% от пациентите приемащи Леветирацетам Стада и съответно 30,0% от пациентите приемащи плацебо са имали нежелани лекарствени реакции свързани с лечението. Най-често докладваните нежелани лекарствени реакции са главоболие и сомнолентност. Честотата на появата на нежеланите лекарствени реакции при пациенти с миоклонични пристъпи е по-ниска отколкото е при възрастни пациенти с парциални пристъпи (33,3% спрямо 46,4%).

Проучване, проведено при възрастни и деца (от 4 до 65 години) с идиопатична генерализирана епилепсия с първично генерализирани тонично-клонични пристъпи показва, че 39,2% от пациентите приемащи Леветирацетам Стада и 29,8% от пациентите приемащи плацебо са имали нежелани лекарствени реакции, оценени като свързани с лечението. Най-често докладвана нежелана лекарствена реакция е умора.

Нарастване честотата на пристъпите с повече от 25%, е докладвано при 14% от възрастните и децата (4-16-годишна възраст) с парциални пристъпи, лекувани с леветирацетам, докато при групата на плацебо този процент е 26% и 21%, съответно при възрастни и педиатрични пациенти.

Когато Леветирацетам Стада е прилагана за лечение на първично генерализирани тонично-клонични пристъпи при възрастни и юноши с идиопатична генерализирана епилепсия, това не повлиява на честотата на абсансите.

Табулиран списък на нежеланите лекарствени реакции

Проявените нежелани лекарствени реакции при клинични изпитвания (при възрастни, юноши, деца и новородени над 1 месец) или от пост-маркетингов опит са изброени по системно - органна класификация и по честота. При клиничните проучвания 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 ($< 1/10\ 000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). Данните от пост-маркетинговия опит са недостатъчни, за да подкрепят оценката за честота им в третираната популация.

Инфекции и инфестации

Чести: инфекции, назофарингити

Нарушения на кръвта и лимфната система

Чести: тромбоцитопения

с неизвестна честота: левкопения, неутропения, панцитопения (с подтискане на костния мозък, установено в някои случаи)

Нарушения на метаболизма и храненето

Чести: анорексия, повишаване на теллото.

Психични нарушения

Чести: тревожност, депресия, емоционална нестабилност/промени в настроението, враждебност/агресивност, безсъние, нервност/раздразнителност, личностни нарушения, абнормно мислене

С неизвестна честота: необичайно поведение, гняв, безпокойство, объркване, халюцинации, психотично нарушение, самоубийство, опит за самоубийство, суицидна идеация

Нарушения на нервната система



много чести: сомнолентност

чести: амнезия, атаксия, конвулсии, замаяност, главоболие, хиперкинезия, тремор, нарушения в равновесието, нарушение на вниманието, нарушения на паметта.

с неизвестна честота: парестезия, хореоатетоза, дискинезия

Нарушения на очите

Чести: диплопия, замъглено зрение

Нарушения на ухото и лабиринта

Чести: вертиго

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

чести: усилена кашлица

Стомашно-чревни нарушения

Чести: болки в корема, диария, диспепсия, гадене, повръщане

С неизвестна честота: панкреатит

Хепато-билиарни нарушения

С неизвестна честота: чернодробна недостатъчност, хепатит, абнормни резултати при изследвания на функцията на черния дроб

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Чести: обрив, екзема, пруритус

С неизвестна честота: токсична епидермална некролиза, синдром на Stevens-Johnson, еритема мултиформе и алоpecia

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

Чести: миалгия

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Много чести: астения/умора

Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции

Чести: случайно нараняване

Описание на избрани нежелани реакции

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

При няколко случая на алоpecia се наблюдава възстановяване след преустановяване на Леветирацетам.

Педиатрична популация

Проучване при педиатрични пациенти (4 - 16 години) с парциални пристъпи, показва, че 55,4% от Леветирацетам групата и 40,2% от пациентите в плацебо групата са имали нежелани лекарствени реакции. Сериозни нежелани лекарствени реакции е нямал никой от пациентите в Леветирацетам групата и 1,0% от пациентите в плацебо групата. Най-често докладваните нежелани лекарствени реакции при педиатричната популация са сомнолентност, враждебност, нервност, емоционална лабилност, тревожност, анорексия, астения и главоболие. Данните за



безопасност при педиатрични пациенти са подобни на тези при възрастни, с изключение на поведенческите и психични нежелани събития, които са по-често срещани при деца сравнение с възрастни (38,6% спрямо 18,6%). Въпреки това относителния риск при деца е подобен на този при възрастните.

Проучване, проведено при педиатрични пациенти (от 1 месец до под 4 години) с парциални пристъпи, показват, че 21,7% от Леветирацетам Стада групата и 7,1% от пациентите в плацебо групата са имали нежелани лекарствени реакции. Сериозни нежелани лекарствени реакции не са наблюдавани в Леветирацетам Стада и плацебо групите. По време на продължително проследяващо проучване N01148, най-честите свързани с лекарството спешни нежелани лекарствени реакции в групата 1 месец – <4 години са раздразнителност (7,9%), конвулсии (7,2%), сомнолентност (6,6%), психомоторна хиперактивност (3,3%), нарушения на съня (3,3%) и агресивност (3,3%).

Данните за безопасността при педиатрични пациенти следват профила на безопасност на леветирацетам при по-големи деца на възраст от 4 до 16 години.

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 Стада 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 Стада 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. Ефекта на отделяне при диализа е 60% за леветирацетам и 74% за първичния метаболит.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антиепилептични лекарства, други антиепилептични лекарства

АТС код: N03AX14.

Активното вещество леветирацетам е пиролидиново производно (S-енантиомер на α -ethyl-2-охо-1-ругтолidine 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 съвременни антиепилептични лекарствени продукти. *In vitro* и *in vivo* опитите показват, че леветирацетам не променя основните характеристики на клетката, както и нормалната невротрансмисия.

In vitro проучвания показват, че леветирацетам въздейства върху интраневронните нива на Ca^{2+} чрез частично инхибиране на N-тип Ca^{2+} каналчета, както и чрез редуциране освобождаването на Ca^{2+} от интраневронните депа. В допълнение, той частично намалява редукцията в потока в GABA- и глицин-зависимите каналчета, индуцирани от цинк и β -карболини. Нещо повече, в *in vitro* проучвания, леветирацетам демонстрира свързване към специфични места в мозъчната тъкан на гризачи. Това място на свързване е намиращия се в синаптичните везикули протеин 2A, за който се смята, че участва в везикулната фузия и невротрансмитерната екзоцитоза. Леветирацетам и неговите аналози показват изявен афинитет към свързване с намиращия се в синаптичните везикули протеин 2A, което от своя страна е във връзка с тяхното действие срещу пристъпите в аудиогенни модели на епилепсия при мишки. Тези резултати предполагат, че взаимодействието между леветирацетам и намиращия се в синаптичните везикули протеин 2A подпомага антиепилептичния механизъм на действие на лекарствения продукт.

Фармакодинамични ефекти

Леветирацетам предпазва от парциални и първично генерализирани пристъпи при широк кръг животински модели без да има про-конвулсивен ефект. Първичният метаболит е неактивен. При хора активността по отношение, както на парциалните, така и на генерализираните епилептични състояния (епилептиформно освобождаване /фотопароксизмален отговор) потвърждава широкия фармакологичен спектър на леветирацетам.

Клинична ефикасност и безопасност

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

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

Педиатрична популация

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

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

При педиатрични пациенти (от 1-месечна до 4-годишна възраст), ефикасността на леветирацетам е установена в двойно-сляпо, плацебо контролирано проучване, включващо 116 пациенти и с продължителност на лечението 5 дни. В това проучване на пациентите е предписана дневна доза от 20 mg/kg, 25 mg/kg, 40 mg/kg или 50 mg/kg перорален разтвор, в зависимост от тяхната възраст. В това проучване е използвана доза от 20 mg/kg/дневно, титрирана до 40 mg/kg/дневно при 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% 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 пациента на 16-годишна възраст или по-възрастни с новодиагностицирана или наскоро диагностицирана епилепсия. Пациентите е трябвало да бъдат единствено с непредизвикани парциални пристъпи или генерализирани тонично-клонични пристъпи. Пациентите са определени по случаен начин да приемат карбамазепин CR 400 – 1 200 mg/ден или леветирацетам 1 000 – 3 000 mg/ден, като продължителността на лечението е до 121 седмици в зависимост от отговора.

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

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

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

Допълващо лечение на първично генерализирани тонично-клонични пристъпи при възрастни и юноши над 12-годишна възраст с идиопатична генерализирана епилепсия.

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



приемани като 2 отделни дози.

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

5.2 Фармакокинетични свойства

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

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

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

Възрастни и юноши

Абсорбция

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

Пиковите концентрации (C_{max}) 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 се свързват в значителна степен с плазмените протеини (< 10%). Обема на разпределение на леветирацетам е приблизително 0,5 до 0,7 l/kg, което е близо до общия воден обем на организма.

Биотрансформация

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

Установени са също и два второстепенни метаболита. Единият се получава от хидроксилирането (1,6% от дозата), а другият от отварянето на пиролодиновия 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 неговия първичен метаболит не инхибират изоформите на главния чернодробен комплекс у хората - цитохром P450 (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 и 1A2), глюкоронил трансферазата (UGT1A1 и UGT1A6) и епоксид хидроксилазната активност.



допълнение, леветирацетам не въздейства *in vitro* върху глюкуронирането на валпроева киселина.

В култури от човешки хепатоцити леветирацетам оказва слаб или никакъв ефект върху CYP1A2, SULT1E1 или UGT1A1. Леветирацетам слабо индуцира CYP2B6 и CYP3A4. *In vitro* данните и *in vivo* данните за взаимодействия с пероралните контрацептиви, дигоксин и варфарин показват, че *in vivo* не се очаква значимо индуциране на ензими. Затова малко вероятно е взаимодействие на 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 за средно 95% от дозата (приблизително 93% от приетата доза се отделят в рамките на 48 часа). Отделянето чрез изпражненията е само за 0,3% от дозата.

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

Реналният клирънс на леветирацетам и scb L057 е съответно 0,6 и 4,2 ml/min/kg и показва, че леветирацетам се отделя чрез гломерулна филтрация с последваща тубулна реабсорбция, и че първичният метаболит също се отделя чрез тубулна секреция в допълнение на гломерулната филтрация.

Отделянето на леветирацетам корелира с креатининовия клирънс.

Старческа възраст

При пациенти в старческа възраст полуживотът е увеличен с около 40% (10 до 11 часа). Това е свързано с намаляване на бъбречната функция при тази популация (вж. 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 Стада на базата на креатининовия клирънс при пациенти със средно до тежко бъбречно увреждане (вж. точка 4.2).

При 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-ри часова диализна процедура фракционно се отделят 51% от леветирацетам.

Чернодробно увреждане

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

Педиатрична популация

Деца (4 до 12 години)

След приемане на единична доза (20 mg/kg) от деца (6-12 години) с епилепсия, полуживотът на леветирацетам е 6,0 часа. Привидният коригиран към телесното тегло клирънс е приблизително с 30% по-висок от този на възрастни с епилепсия.

След многократно перорално приложение (20 до 60 mg/kg/дневно) при деца с епилепсия (4-12 години), леветирацетам се абсорбира бързо. Пикови плазмени концентрации се достигат 0,5 до



1 час след приема. Наблюдавано е линейно и пропорционално на дозата повишаване за пиковите плазмени концентрации и площта под кривата. Полуживотът е около 5 часа. Привидният телесен клирънс е 1,1 ml/min/kg.

Новородени и деца (от 1 месец до 4 години)

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

В популационния фармакокинетичен анализ, проведен при пациенти от 1-месечна до 16-годишна възраст, телесното тегло е значимо свързано с привидния телесен клирънс (клирънсът се повишава с повишаването на телесното тегло) и телесния обем на разпределение. Възрастта също влияе върху двата параметъра. Този ефект е изразен при по-скоро 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 репродукционната способност при плъхове в дози до 1800 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, 1200 и 3600 mg/kg/ден. При 3600 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 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 ембрио-фетални развойни проучвания при зайци, покриващи дози от 200, 400, 800, 1200 и 1800 mg/kg/ден. Доза от 1800 mg/kg/ден е предизвикала забележима токсичност при майката и намаление на теглото на плода, свързано с повишен риск от плод със сърдечно-съдови/скелетни аномалии. НННР е <200 mg/kg/ден при майката и 200 mg/kg/ден при плода (равно на МПДХ на mg/m² база).

Пери- и постнатално развойно проучване е проведено при плъхове с дози леветирацетам от 70, 350 и 1800 mg/kg/ден. НННР е \geq 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 дози до 1800 mg/kg/дневно (x 6 – x 17 МПДХ на mg/m² база).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката: целулоза микрокристална, коповидон, силициев диоксид колоиден безводен, магнезиев стеарат

Филмово покритие:

Леветирацетам Стада 250 mg филмирани таблетки

Опадрай II син, съдържащ: поливинилов алкохол, титанов диоксид (E 171), макрогол 3 350, талк, индигокармин алуминиева сол (E 132).

Леветирацетам Стада 500 mg филмирани таблетки

Опадрай II жълт, съдържащ: поливинилов алкохол, титанов диоксид (E 171), макрогол 3 350, талк, железен оксид жълт (E 172)

Леветирацетам Стада 750 mg филмирани таблетки

Опадрай II оранжев, съдържащ: поливинилов алкохол, титанов диоксид (E 171), макрогол 3 350, талк, сънсет жълто FCF алуминиева сол (E 110), железен оксид червен (E 172).

Леветирацетам Стада 1000 mg филмирани таблетки

Опадрай II бял, съдържащ: поливинилов алкохол, титанов диоксид (E 171), макрогол 3 350, талк.

6.2 Несъвместимости

Не е приложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква особени условия за съхранение.

6.5 Данни за опаковката

Блистерни опаковки (ПВХ/Алуминий)

Блистерните опаковки Леветирацетам Стада 250 mg филмирани таблетки съдържат 10, 20, 30, 50, 60, 100, 150, 180 или 200 таблетки.

Блистерните опаковки Леветирацетам Стада 500 mg филмирани таблетки съдържат 10, 20, 30, 50, 60, 100, 120, 150, 180 или 200 таблетки.



Блистерните опаковки Леветирацетам Стада 750 mg филмирани таблетки съдържат 20, 30, 50, 60, 100, 150, 180 или 200 таблетки.

Блистерните опаковки Леветирацетам Стада 1000 mg филмирани таблетки съдържат 10, 20, 30, 50, 60, 100, 150, 180 или 200 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Stada Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Германия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА
Септември 2011

