

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

20120112

BG/MK/Mb-79888

09-03-2020

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Репитенд 500 mg филмирани таблетки
Repitend 500 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Репитенд 500 mg: Всяка филмирана таблетка съдържа 500 mg леветирацетам (*levetiracetam*).
Помощно вещество с известно действие: натрий 0,4 mg на таблетка.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки.

Жълти, елипсоидни и двойноизпъкнали филмирани таблетки с делителна черта върху едната страна.

Делителната черта е само за улесняване на счупването с цел по-лесно поглъщане, а не за разделяне на равни дози.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

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

Репитенд е показан за допълващо лечение на:

- парциални пристъпи с или без вторична генерализация при възрастни, юноши, 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

Препоръчаната начална доза е 250 mg два пъти дневно, която след две седмици трябва да се повиши до първоначалната 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 1500 mg два пъти дневно.

Допълващо лечение при възрастни (≥ 18 години) и юноши (12-17 години) с тежки пристъпи

Началната терапевтична доза е 500 mg два пъти дневно. Тази доза може да бъде заложената от първия ден на лечението.



В зависимост от клиничния отговор и поносимост дневната доза може да се повиши до 1500 mg два пъти дневно. Промяна в дозата, свързана с повишаване или намаляване, може да се извършва на всеки 2 до 4 седмици с 500 mg два пъти дневно.

Спиране на лечението

Ако трябва да се спре лечението с леветирацетам, препоръчва се това да става постепенно (например при възрастни и юноши с тегло над 50 kg: дозата се намалява с 500 mg два пъти дневно на всеки две до четири седмици; при кърмачета над 6 месеца, деца и юноши с тегло под 50 kg: намаляването на дозата не трябва да превишава 10 mg/kg два пъти дневно на всеки две седмици; при кърмачета (под 6 месеца): намаляването на дозата не трябва да надвишава 7 mg/kg два пъти дневно на всеки две седмици).

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 “Бъбречно увреждане”).

Бъбречно увреждане

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

При възрастни е трябва да се използва 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 (CL_{cr}). При възрастни и юноши с тегло 50 kg и повече CL_{cr} в ml/min може да се определи от серумния креатинин (mg/dl) с помощта на следната формула:

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

CL_{cr} се адаптира спрямо телесната повърхност (BSA) както следва:

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

Адаптиране на дозата при възрастни и юноши с тегло над 50 kg с увредена бъбречна функция:

Група	Креатининов клирънс (ml/min/1,73m ²)	Дозировка и честота на прилагане
Нормална	> 80	500 до 1 500 mg два пъти дневно
Леко увреждане	50-79	500 до 1 000 mg два пъти дневно
Умерено увреждане	30-49	250 до 750 mg два пъти дневно
Тежко увреждане	< 30	250 до 500 mg два пъти дневно
Пациенти в краен стадий на бъбречна недостатъчност, подложени на диализа ⁽¹⁾	-	500 до 1000 mg веднъж дневно ⁽²⁾

⁽¹⁾ През първия ден на лечението с леветирацетам се препоръчва натоварваща доза от 500 mg.

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



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

CL_{cr} в ml/min/1,73 m² може да се определи от изчисляването на серумния креатинин (mg/dl) за по-малки юноши, деца и кърмачета с помощта на следната формула (формула на Schwartz):

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

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

Група	Креатининов клирънс (ml/min/1,73m ²)	Дозировка и честота на прилагане ⁽¹⁾	
		Кърмачета от 1 до 6 месеца	Кърмачета от 6 до 23 месеца, деца и юноши с тегло под 50 kg
Нормална	> 80	7 до 21 mg/kg (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
Леко увреждане	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
Умерено увреждане	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 увреждане	< 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, подложени на 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) Репитенд перорален разтвор трябва да се използва при дози под 250 mg, при дози, които не са кратни на 250 mg, когато препоръчаната доза не може да се постигне с приемането на няколко таблетки, както и при пациенти, които не могат да преглъщат таблетки.

(2) Препоръчва се натоварваща доза от 10,5 mg/kg (0,105 ml/kg) през първия ден от лечението с леветирацетам.

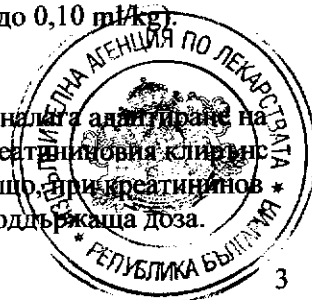
(3) Препоръчва се натоварваща доза от 15 mg/kg (0,15 ml/kg) през първия ден от лечението с леветирацетам.

(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. Ето защо, 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 подходяща за употреба при кърмачета и деца под 6-годишна възраст. Репитенд перорален разтвор е предпочитаната форма за употреба при и деца на възраст под 6 години. В допълнение, наличните дозови форми на таблетките не са подходящи за начална терапия при деца с телесно тегло под 25 kg, при пациенти, които не могат да преглъщат таблетки или при приложение на дози под 250 mg. При всички горепосочени случаи трябва да се използва Репитенд перорален разтвор.

Монотерапия

Безопасността и ефикасността на Репитенд при деца и юноши под 16 годишна възраст като монотерапия не е установена.

Няма налични данни.

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

Репитенд перорален разтвор е предпочитана лекарствена форма за употреба при кърмачета и деца под 6-годишна възраст.

При деца над 6 години, Репитенд перорален разтвор трябва да се използва при дози под 250 mg, които не са кратни на 250 mg, когато препоръчаната доза не може да се постигне с приемането на няколко таблетки, както и при пациенти, които не могат да преглъщат таблетки.

Трябва да се използва най-ниската ефективна доза. Началната доза при дете или юноша с тегло 25 kg трябва да е 250 mg два пъти дневно, като максималната доза е 750 mg два пъти дневно.

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

Допълващо лечение при кърмачета на възраст от 1 до 6 месеца

При кърмачета се прилага перорален разтвор.

Начин на приложение

Филмираните таблетки трябва да се приемат през устата, да се гълтат с достатъчно количество течност, като може да се приемат със или без храна. След перорално приложение може да се усети горчивият вкус на леветирацетам.

Дневната доза се прилага разделена на две равни дози.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към леветирацетам или към други пиролидонові производни, или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Бъбречно увреждане

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

Остра бъбречна недостатъчност

Много рядко употребата на леветирацетам се свързва с остра бъбречна недостатъчност като времето за нейното възникване варира от няколко дни до няколко месеца.

Кръвна картина



Редки случаи на намален брой кръвни клетки (неутропения, агранулоцитоза, левкопения, тромбоцитопения и панцитопения) са описани във връзка с приложението на леветирацетам, случващо се обикновено в началото на лечението. Пълната кръвна картина се препоръчва при пациенти, които получат значителна слабост, пирексия, повтарящи се инфекции или нарушения в кръвосъсирването (точка 4.8).

Самоубийство

При пациенти, лекувани с антиепилептични средства (включително леветирацетам) са съобщавани случаи на самоубийство, опит за самоубийство, суицидни мисли и поведение. Мета-анализа на рандомизирани, плацебо-контролирани проучвания при антиепилептични лекарствени продукти показва леко повишение на риска 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 суицидни мисли 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 суицидни мисли или поведение.

Абнормно и агресивно поведение

Леветирацетам може да причини психотични симптоми и поведенчески аномалии, включително раздразнителност и агресивност. Пациентите, лекувани с леветирацетам, трябва да бъдат наблюдавани за развитие на психиатрични прояви, насочващи към съществени промени в настроението и/или личността. Ако се забележат такива поведения, трябва да се обмисли коригиране или постепенно преустановяване на лечението. Ако се вземе решение за преустановяване, моля вижте точка 4.2.

Педиатрична популация

Таблетната форма не е подходяща за приемане от кърмачета и деца под 6-годишна възраст.

Наличните данни при деца не показват повлияване на растежа и пубертета. Въпреки това, не са известни дълготрайните ефекти върху способността за изучаване, интелекта, растежа, ендокринната функция, пубертета и възпроизводствения потенциал.

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

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 продукти (фенитоин, карбамазепин, валпроева киселина, фенобарбитал, ламотрижин, габапентин и 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% ^{повишение} клирънс на леветирацетам при деца, приемащи ензим-индуциращи антиепилептични лекарствени продукти. Не е необходимо 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.

Метотрексат

Съобщено е, че едновременното приложение на леветирацетам и метотрексат намалява клирънса на метотрексат, което води до повишена концентрация/задържане на метотрексат в кръвта до потенциално токсични нива. Нивата на метотрексат и леветирацетам в кръвта трябва да се проследяват внимателно при пациенти, лекувани едновременно с двете лекарства.

Перорални контрацептиви и други фармакокинетични взаимодействия

Леветирацетам 1000 mg дневно не повлиява фармакокинетиката на пероралните контрацептиви (етинилестрадиол и левоноргестрел); ендокринните параметри (лутеинизиращ хормон и прогестерон) не се променят. Леветирацетам 2000 mg дневно не повлиява фармакокинетиката на дигоксин и варфарин; протромбиновото време не се променя. Едновременното приемане с дигоксин, перорални контрацептиви и варфарин не повлиява фармакокинетиката на леветирацетам.

Слабителни

Има изолирани съобщения за намаление на ефикасността на леветирацетам, когато осмотичното слабително макрогол се прилага едновременно с перорален леветирацетам. Следователно, макрогол не трябва да се приема през устата в продължение на един час преди и един час след приема 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

Жени с детероден потенциал

На жени с детероден потенциал трябва да се дава съвет от специалист. Лечението с леветирацетам трябва да се преразгледа, когато жената планира да забременее. Както при всички антиепилептични лекарства, трябва да се избягва внезапно спиране на леветирацетам, тъй като това може да доведе до поява на гърчове, които биха могли да имат сериозни последици за жената и нероденото дете. Трябва да се предпочете монотерапия, когато е възможно, тъй като лечението с множество антиепилептични лекарства (АЕЛ) може да е свързано с по-висок риск от вродени малформации, отколкото монотерапията, в зависимост от прилаганите антиепилептици.

Бременност

Големият брой постмаркетингови данни при бременни жени с експозиция на леветирацетам като монотерапия (над 1 800, сред които при над 1 500 експозицията възниква по време на първия триместър) не показват увеличаване на риска от основните вродени малформации. Съществуват само ограничени доказателства за неврологичното развитие на деца, изложени на монотерапия с Керра *in utero*. Въпреки това текущите епидемиологични проучвания (при около 100 деца) не показват повишен риск от нарушения или забавяне на неврологичното развитие.

Леветирацетам може да се прилага по време на бременност, ако след внимателна оценка се счита, че е клинично необходимо. В такъв случай се препоръчва най-ниската ефективна доза. 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.



Кърмене

Леветирацетам се отделя в човешката кърма. Ето защо не се препоръчва кърмене. Въпреки това, ако лечението с леветирацетам е наложително в периода на кърмене, съотношението полза/риск от лечението трябва да бъде оценено при отчитане значимостта на кърменето.

Фертилитет

Не са открити данни за влияние 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

Леветирацетам не повлиява или повлиява пренебрежимо 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 шофират или използват машини докато установят, че възможността им за подобни дейности не се повлиява.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Най-често съобщаваните нежелани реакции са назофарингит, сънливост, главоболие, умора и замаяност. Профилът на нежеланите събития, представени по-долу, се основава на анализа на сборни плацебо-контролирани клинични изпитвания за всички изследвани показания, включващи общо 3 416 пациенти, лекувани с леветирацетам. Тези данни са допълнени с употребата на леветирацетам в съответните отворени разширени проучвания, както и пост-маркетинговият опит. 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

По-долу са представени нежеланите реакции съобщавани при клиничните проучвания (при възрастни, юноши, деца и кърмачета над 1 месец) или от пост-маркетингов опит по системно – органна класификация и по честота. Нежеланите лекарствени реакции са изброени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност и честотата им е дефинирана, както следва: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) и много редки ($< 1/10\ 000$).

MedDRA системо-органен клас	Категории на честота			
	Много чести	Чести	Нечести	Редки
Инфекции и инфестации	назофарингити			инфекции
Нарушения на кръвта и лимфната система			тромбоцитопения, левкопения	панцитопения, неутропения, агранулоцитоза
Нарушения на имунната система				Лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS), с чувствителност към лекарствени вещества



				ангиоедем и анафилаксия)
Нарушения на метаболизма и храненето		анорексия	намаляване на теллото, повишаване на теллото	хипонатриемия
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/промен и в настроението, тревожност	извършено самоубийство, личностни нарушения, абнормно мислене, делириум
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, нарушение на походката, енцефалопатия
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		панкреатит
Хепатобилиарни нарушения			абнормни резултати 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	рабдомиолиза и повишена креатинин фосфокиназа в кръвта*
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища				остра бъбречна недостатъчност
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		астения/умора		
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в			нараняване	



резултат на интервенции				
-------------------------	--	--	--	--

* Значително по-високо разпространение се наблюдава при пациенти от японски произход в сравнение при пациенти от неяпонски произход.

Рядко са наблюдавани случаи на енцефалопатия след приложение на леветирацетам. Тези нежелани реакции обикновено настъпват в началото на лечението (няколко дни до няколко месеца) и са обратими след спиране на лечението.

Описание на избрани нежелани реакции

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

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

Педиатрична популация

При пациенти на възраст от 1 месец до под 4 години, общо 190 пациенти са били лекувани с леветирацетам в плацебо-контролирани и отворени разширени проучвания. Шестдесет (60) от тези пациенти са били лекувани с леветирацетам в плацебо-контролирани проучвания. При пациенти на възраст 4-16 години, общо 645 пациенти са били лекувани с леветирацетам в плацебо-контролирани и отворени разширени проучвания. В плацебо-контролирани проучвания 233 от тези пациенти са били лекувани с леветирацетам. В тези две педиатрични възрастови групи, тези данни са допълнени с пост-маркетингов опит за употреба на леветирацетам.

Освен това 101 кърмачета на възраст под 12 месеца са били с експозиция в постмаркетингово проучване за безопасност. Не са идентифицирани нови съображения за безопасност за леветирацетам при деца с епилепсия на възраст под 12 месеца.

Профилът на нежеланите реакции 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.

Двойносляпо, плацебо-контролирано проучване за проследяване на безопасността при деца с неинфериорен дизайн е оценило когнитивните и невропсихологични ефекти на леветирацетам при деца от 4 до 16-годишна възраст с парциални пристъпи. Установено е, че леветирацетам не се различава (не е по-лош) спрямо плацебо по отношение на промяната спрямо изходното ниво на *Leiter-R* внимание и памет, комбиниран скор за изследване на паметта на предварително 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 продължителното, 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.



Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев“ № 8

1303 София

Тел.: +35 928903417

уебсайт: www.bda.bg

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, стомаха може да бъде изпразнен чрез стомашна промивка или предизвикване на повръщане. Няма специфичен антидот на леветирацетам. Лечението при предозиране е симптоматично и може да включва хемодиализа. Ефикасността на отделянето при диализа е 60% за леветирацетам и 74% за първичния метаболит.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антиепилептици, други антиепилептици, АТС код: N03AX14.

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

Механизъм на действие

Механизмът на действие на леветирацетам все още не е напълно изяснен. *In vitro* и *in vivo* опитите показват, че леветирацетам не променя основните характеристики на клетката, както и нормалната невротрансмисия.

In vitro проучванията 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 показва свързване към специфични места в мозъчната тъкан на гризачи. Това място на свързване е намиращия се в синаптичните везикули протеин 2A, за който се смята, че участва във везикулната фузия и невротрансмитерната екзоцитоза. Леветирацетам и неговите аналози показват изявен афинитет към свързване с намиращия се в синаптичните везикули протеин 2A, което от своя страна е във връзка с тяхното действие срещу пристъпите в аудиогенни модели на епилепсия при мишки. Тези резултати предполагат, че взаимодействието между леветирацетам и намиращия се в синаптичните везикули протеин 2A подпомага антиепилептичния механизъм на действие на лекарствения продукт.

Фармакодинамични ефекти

Леветирацетам предпазва от парциални и първично генерализирани пристъпи при цялостен 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 със или без вторична генерализация при възрастни, юноши, деца и кърмчета над 1-месечна възраст с епилепсия

При възрастни, ефикасността на леветирацетам е доказана в 3 двойнослепи, плацебо-контролирани проучвания с 1000 mg, 2000 mg или 3000 mg/ден прилагани в 2 отделни дози с продължителност на лечението до 18 седмици. При обобщения 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 1000, 2000 или 3000 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 установена в двойнослепо, плацебо-контролирано проучване, включващо 198 пациенти и с продължителност на лечението 14 седмици. В това проучване, пациентите са получавали леветирацетам като постоянна доза от 60 mg/kg/дневно (прием два пъти на ден).

44,6% от пациентите приемали леветирацетам и 19,6% от пациентите на 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, а 7,2% за поне 1 година.

При педиатрични пациенти (от 1-месечна до 4-годишна възраст), ефикасността на леветирацетам е установена в двойнослепо, 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 кърмачета от един месец до 6 месеца и доза от 25 mg/kg/дневно, титрирана до 50 mg/kg/дневно при кърмачета и деца на възраст от 6 месеца до 4 години. Общата дневна доза е прилагана два пъти дневно.

Първоначалната оценка на ефективността е нивото на 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.

В плацебоконтролирани клинични проучвания, с експозиция са били 35 кърмачета с парциални пристъпи, на възраст под 1 година, от които само 13 са били на възраст < 6 месеца.

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-слепо, 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 разпределени (рандомизирани) да приемат карбамазепин CR 400 – 1200 mg/ден или леветирацетам 1000 – 3000 mg/ден, като продължителността на лечението е била до 12 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-CR; 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, които са се повлияли от допълваща терапия с леветирацетам (36 възрастни пациенти от 69).

Допълващо лечение на миоклонични пристъпи при възрастни и юноши над 12-годишна възраст с ювенилна миоклонична епилепсия.

Ефикасността на леветирацетам е установена в двойносляпо, 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 3000 mg/ден разделена на 2 приема. 58,3% от пациентите приемащи леветирацетам и 23,3% от пациентите на плацебо са имали 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 двойносляпо, 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 3000 mg/ден при възрастни или 60 mg/kg/ден при деца, приемана в 2 отделни дози.

72,2% от пациентите приемащи леветирацетам и 45,2% от пациентите на плацебо са имали 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, а 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 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. Ето защо не е необходимо следене на плазмените нива леветирацетам.

При възрастни и деца е установена значима взаимна връзка 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 перорална 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 режим на приложение 2 пъти дневно.

Пиковите концентрации (C_{max}) са обичайно 31 $\mu\text{g/ml}$ и 43 $\mu\text{g/ml}$ съответно след еднократна доза от 1000 mg и многократно, два пъти дневно приложение на 1000 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, *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 на пиролидоновия пръстен (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 – изоформите на цитохром P₄₅₀ (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 и 1A2), глюкоронил трансферазата (UGT1A1 и UGT1A6) и епоксид хидроксилазната активност. В допълнение, леветирацетам не въздейства *in vitro* върху глюкуронирането на валпроевата киселина.

В култури от човешки хепатоцити леветирацетам оказва слаб или никакъв ефект върху CYP1A2, SULT1E1 или UGT1A1. Леветирацетам 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. Ето защо е малко вероятно взаимодействие на леветирацета с други вещества или *vice versa*.

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

Отделянето на леветирацетам съответства на 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).

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 при 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 1,0 час след приема. Наблюдавано е линейно и пропорционално на дозата повишаване за пиковите плазмени концентрации и площта под кривата. Елиминационният полуживот е около 5 часа. Привидният телесен клирънс е 1,1 ml/min/kg.

Кърмачета и деца (от 1 месец до 4 години)

След прилагането 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-бърз (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 клирънс (клирънсът се повишава с повишаването на телесното тегло) и привидния обем на разпределение. Възрастта също влияе върху двата параметъра. Този ефект е по-изразен при по-малките кърмачета 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 клирънс на леветирацетам, когато се прилага съвместно с ензим-индуциращи антиепилептични лекарства.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хората на базата на конвенционалните фармакологични изпитвания за безопасност, генотоксичност и карциногенност.

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

Не са наблюдавани нежелани ефекти върху мъжкия и женски фертилитет или репродукционната способност при плъхове при дози до 1800 mg/kg/ден (x 6 МПДХ на mg/m² или базата на експозицията) при родителите и F1 поколение.

Проведени са две ембрио-фетални проучвания върху развитието (EFD) при плъхове с 400, 1200 и 3600 mg/kg/ден. При 3600 mg/kg/ден при само едно от 2 EFD проучвания е имало слабо намаление на теглото на плода, свързано с гранично повишение на промени/малки аномалии. Липсва ефект върху смъртността на ембрионите и не се наблюдава повишение на честотата на малформациите. NOAEL (Ниво на ненаблюдавани нежелани реакции) е 3600 mg/kg/ден при бременни женски плъхове (x 12 максималната препоръчана дневна доза при хората на mg/m² база) и 1200 mg/kg/ден за плодовете.



Проведени са четири проучвания върху ембриофеталното развитие при зайци, включващи дози от 200, 400, 800, 1200 и 1800 mg/kg/ден. Дозата от 1800 mg/kg/ден е довела до забележима токсичност при майката и намаление на теглото на плода, свързано с повишен риск от развитието на плод със сърдечно-съдови/скелетни аномалии. NOAEL е <200 mg/kg/ден при майката и 200 mg/kg/ден при плода (еквивалентно на на МПДХ на mg/m² база).

Проведено е проучване върху пери- и постнаталното развитие при плъхове с дози леветирацетам от 70, 350 и 1800 mg/kg/ден. NOAEL е \geq 1800 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 крайно 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:

Макрогол 4 000

Кроскармелоза натрий

Талк

Магнезиев стеарат

Филмово покритие:

Опадрай II тип 85F32004 жълт:

Поливинилов алкохол,

Макрогол 3 350,

Титанов диоксид (E171),

Талк,

Жълт железен оксид (E172).

6.2 Несъвместимости

Не е приложимо.

6.3 Срок на годност

4 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 30°C.

6.5 Данни за опаковката

Филмираните таблетки са опаковани в алуминий/PVC блистери, поставени в картонени кутии, съдържащи 10, 20, 30, 50, 60 и 100 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

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



7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Pharmaceutical Works POLPHARMA SA
19 Pelplińska Street,
83-200 Starogard Gdański,
Полша

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20120112

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

Дата на първо разрешаване: 20.02.2012
Дата на последно подновяване: 26.09.2019

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

