

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА МЕДИЦИНСКИОТ ПРОИЗВОД

Tinalvo 250 mg, филм-обложени таблети

Tinalvo 500 mg, филм-обложени таблети

Tinalvo 1000 mg, филм-обложени таблети

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Една филм-обложена таблета содржи 250 mg леветирацетам.

Една филм-обложена таблета содржи 500 mg леветирацетам.

Една филм-обложена таблета содржи 1000 mg леветирацетам.

За целосен преглед на ексципиентите, видете 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Филм-обложени таблети.

Tinalvo 250 mg, филм-обложени таблети

Светло сини, долгнавести, биконвексни, мазни филм-обложени таблети.

Tinalvo 500 mg, филм-обложени таблети

Жолти, долгнавести, биконвексни, мазни филм-обложени таблети.

Tinalvo 1000 mg, филм-обложени таблети

Бели, долгнавести, мазни филм-обложени таблети.

4. КЛИНИЧКИ ОСОБЕНОСТИ

4.1 Терапевтски индикации

Tinalvo таблетите се индицирани како *монотерапија*, за лекување парцијални напади со или без секундарна генерализација, кај возрасни пациенти и адолесценти над 16 години со ново дијагностицирана епилепсија.

Tinalvo е индицирана како *дополнителна терапија* за лекување на:

- парцијални напади со или без секундарна генерализација, кај возрасни и адолесценти на возраст над 12 години;
- миоклонични напади кај возрасни и адолесценти над 12 години со јуvenilна миоклонична епилепсија;
- примарно генерализирани тонично-клонични напади кај возрасни и кај адолесценти над 12 години со идиопатска генерализирана епилепсија.

4.2 Дозирање и начин на примена

Начин на примена

Филм-обложените таблети се земаат перорално, се голтаат со доволно количество течност. Таблетите може да се земаат со или без храна.

Дневната доза се дава поделена во две еднакви дози.



Дозирање

Монотерапија кај возрасни и адолесценти постари од 16 години

Препорачана почетна доза е 250 mg два пати на ден, која по две недели треба да се зголеми до иницијална терапевтска доза од 500 mg два пати на ден. Понатаму на секои 2 недели дозата може да се зголемува за 250 mg два пати на ден, во зависност од клиничкиот одговор. Максимална доза е 1500 mg два пати на ден.

Дополнителна терапија кај возрасни ($\geq$ од 18 години) и адолесценти (од 12 до 17 години) со телесна тежина поголема од 50 kg

Почетна доза е 500 mg два пати на ден, со која може да се почне уште од првиот ден од терапијата.

Во зависност од клиничкиот одговор и од подносливоста, дневната доза може да се зголеми до 1500 mg, два пати на ден. Менувањето на дозата треба да се изведе со зголемување или со намалување за 500 mg, двапати на ден, во временски интервал од 2 до 4 недели.

Дозирање кај посебни групи пациенти

Постари лица (над 65 години)

Прилагодување на дозата се препорачува единствено кај постари пациенти со нарушена бубрежна функција (видете подолу "Нарушување на бубрежната функција").

Нарушена бубрежна функција

Дневната доза мора индивидуално да се прилагоди според бубрежната функција.

За возрасни пациенти упатството за приспособување на дозата е прикажано на долната табела. За да се користи оваа табела за дозирање, треба да се знае вредноста на клиренсот на креатинин на пациентот (Clcr), изразена во ml/мин. Кај возрасни и адолесценти со телесна тежина поголема од 50 kg, Clcr во ml/мин. може да се одреди од серумскиот креатинин (mg/dl), според следната формула:

$$\text{Clcr (ml/мин.)} = \frac{[140 - \text{возраста (години)}] \times \text{тел. теж. (kg)}}{72 \times \text{серумски креатинин (mg/dl)}} \quad (\times 0,85 \text{ за жени})$$

Потоа Clcr се приспособува на телесната површината (BSA):

$$\text{Clcr (ml/мин./1,73m}^2\text{)} = \frac{\text{Clcr (ml/мин.)}}{\text{BSA вредност (m}^2\text{)}} \times 1,73$$

Прилагодување на дозата кај возрасни пациенти и адолесценти со нарушена бубрежна функција:

Група	Клиренс на креатинин (ml/мин./1,73 m ²)	Дозирање и фреквенција
Нормална	>80	Од 500 до 1500 mg два пати на ден
Лесна	50-79	Од 500 до 1000 mg два пати на ден
Умерена	30-49	Од 250 до 750 mg два пати на ден
Тешка	<30	Од 250 до 500 mg два пати на ден
Крајна фаза на бубрежно нарушување кај пациенти на дијализа ⁽¹⁾	-	Од 500 до 1000 mg еднаш на ден ⁽²⁾



(1) Во првиот ден од терапијата со леветирацетам се препорачува да се прими ударна доза од 750 mg.

(2) По дијализата, се препорачува дополнителна доза од 250 до 500 mg.

Кај деца со нарушена бубрежна функција, дозата на леветирацетам треба да се прилагоди според бубрежната функција, бидејќи клиренсот на леветирацетам зависи од бубрежната функција. Оваа препорака се базира на студии кај возрасни пациенти со нарушена бубрежна функција.

Кај млади адолесценти и деца, Clcr во $\text{ml}/\text{мин}/1.73 \text{ m}^2$ може да се одреди од серумскиот креатинин (mg/dl), според следната формула (Schwartz формула):

$$\text{Clcr (ml/мин.)} = \frac{\text{Висина (cm)} \times \text{ks}}{\text{серумски креатинин (mg/dl)}}$$

$\text{ks} = 0.55$ кај деца помали од 13 години;

$\text{ks} = 0.7$ кај адолесценти од машки пол;

Прилагодување на дозата кај доенчиња, деца и адолесценти со телесна тежина помала од 50 kg кои имаат нарушена бубрежна функција:

Група	Клиренс на креатинин ($\text{ml}/\text{мин}/1.73 \text{ m}^2$)	Дозирање и фреквенција на дозирање
Нормална	>80	10 до 30 mg/kg два пати на ден
Лесна	50-79	10 до 20 mg/kg два пати на ден
Умерена	30-49	5 до 15 mg/kg два пати на ден
Тешка	<30	5 до 10 mg/kg два пати на ден
Крајна фаза на бубрежно нарушување кај пациенти на дијализа	--	10 до 20 mg/kg еднаш на ден ^{(1),(2)}

(1) Првиот ден од терапијата со леветирацетам се препорачува иницијална доза од 15 mg/kg

(2) По дијализата, се препорачува дополнителна доза од 5 до 10 mg/kg

Нарушена хепатална функција

Не е потребно прилагодување на дозата кај пациенти со благо и со умерено нарушување на функцијата на црниот дроб. Кај пациенти со тешко хепатално нарушување, клиренсот на креатинин може да укаже на постоење на бубрежна инсуфициенција. Поради тоа, кај пациенти со клиренс на креатинин помал од $60 \text{ ml}/\text{мин}-1.73 \text{ m}^2$, се препорачува намалување на дозата на одржување за 50%.

Дозирање кај деца

Монотерапија

Безбедноста и ефикасноста на Tinalvo кај деца и адолесценти на возраст под 16 години не е утврдена. Нема достапни податоци.

Дополнителна терапија кај адолесценти (12-17 години) со телесна тежина помала од 50kg

Почетната доза е 10 mg/kg два пати на ден.



Во зависност од клиничкиот одговор и од подносливоста, дозата може да се зголеми до 30mg/kg, два пати на ден. Менувањето на дозата не треба да се изведе со зголемување или со намалување за повеќе од 10 mg/kg, два пати на ден, на секои 2 недели. Треба да се користат најмалите ефективни дози.

Дозирањето кај деца со телесна тежина поголема од 50 kg е исто како кај возрасни.

Телесна тежина (kg)	Почетна доза: 10mg/kg два пати на ден	Максимална доза: 30mg/kg два пати на ден
15 kg ⁽¹⁾	150 mg два пати на ден	450 mg два пати на ден
20 kg ⁽¹⁾	200 mg два пати на ден	600 mg два пати на ден
25 kg	250 mg два пати на ден	750 mg два пати на ден
над 50 kg ⁽²⁾	500 mg два пати на ден	1500 mg два пати на ден

⁽¹⁾ Деца од 20 kg или помалку подобро е да започнат терапија со 100 mg/ml орален раствор.

⁽²⁾ Дозирањето кај деца и кај адолесценти со телесна тежина над 50kg е исто како кај возрасните.

4.3 Контраиндикации

Преосетливост на активната супстанција, на други пиролдински деривати или на некој од ексципиентите на лекот.

4.4 Посебни предупредувања и мерки на претпазливост

Прекин на терапијата со лекот

Во согласност со сегашната медицинска пракса, прекилот на терапијата со Tinalvo треба да се изведе постепено (пример: кај возрасни и адолесценти со телесна тежина поголема од 50 kg: дозата треба постепено да се намалува за 500 mg, два пати на ден, на секои 2-4 недели; кај деца постари од 6 месеци, кај деца и адолесценти со телесна тежина помала од 50 kg намалувањето на дозата не смее да биде поголемо од 10 mg/kg два пати на ден на секои две недели;).

Ренална инсуфициенција

При администрација на Tinalvo кај пациенти со нарушување на бубрежната функција може да биде потребно прилагодување на дозата. Кај пациенти со сериозно хепатално нарушување, пред да се одреди дозата на леветирацетам, се препорачува да се направи проценка на бубрежната функција (видете го делот 4.2).

Пациенти со самоубиствени идеи

Самсубства, обид за самоубиство и суицидни идеи и однесување биле пријавени кај пациенти кои биле лекувани со антиепилептични лекови (вклучувајќи го и леветирацетамот). Мета-анализите на рандомизирани плацебо контролирани клинички студии на антиепилептични медицински производи укажуваат на мало зголемување на ризикот од суицидни идеи и однесување. Не е познат механизмот на ризик.

Затоа, за време на терапијата пациентите треба да се следат за појава на знаци на депресија и/или на суицидни идеи и однесување и треба да се преземе соодветен третман. Пациентите (и луѓето кои се грижат за нив) треба да се советуваат да бараат медицинска помош при појава на знаци на депресија и/или на суицидни идеи или однесување.



Педијатриска популација

Достапните податоци за деца не покажуваат влијание на лекот врз растот и врз пубертетот. Не се познати долготрајните ефекти на лекот врз способноста за учење, интелигенцијата, растот, ендокрините функции, пубертетот и врз потенцијалот за раѓање.

Безбедноста и ефикасноста на леветирацетам не е целосно утврдена кај доенчиња со епилепсија на возраст помала од 1 година. Само 35 доенчиња на возраст помала од 1 година кои имале парцијални напади биле вклучени во клиничките студии, а од нив само 13 биле на возраст помала од 6 месеци.

4.5 Интеракции со други медицински производи и други форми на интеракција

Антиепилептици

Предмаркетиншките податоци од клиничките студии изведени кај возрасни покажуваат дека таблетите Tinalvo не влијаат на серумските концентрации на постојните антиепилептици (фенитоин, карбамазепин, валпроична киселина, фенобарбитал, ламотригин, габапентин, примидон), но и овие лекови не влијаат на фармакокинетиката на таблетите Tinalvo.

Како и кај возрасните, и кај педијатриски пациенти кои примале леветирацетам до 60 mg/kg/ден не биле забележани клинички сигнификантни интеракции на други лекови и леветирацетам.

Ретроспективното одредување на фармакокинетските интеракции кај деца и кај адолесценти (4-17 години) со епилепсија потврдува дека дополнителната перорална терапија со леветирацетам немала влијание на "steady-state" серумските концентрации на истовремено употребените карбамазепин и валпроат. Податоците укажуваат на зголемување на клиренсот на леветирацетам за 20% кај деца кои се на терапија со антиепилептичките лекови кои вршат индукција на ензимите. Нема потреба од прилагодување на дозата на леветирацетам во овие случаи.

Пробенецид

Пробенецид (500 mg четири пати на ден) е лек кој ја блокира тубуларната секреција и на тој начин го намалува клиренсот на примарниот метаболит на леветирацетам, но не и на леветирацетамот. И покрај тоа, концентрациите на овој метаболит остануваат ниски. Се очекува и други лекови кои се елиминираат по пат на активна тубуларна секреција да го намалуваат реналниот клиренс на метаболитот. Не е проучуван ефектот на леветирацетам врз пробенецид и не е познато дејството на леветирацетам врз другите лекови кои се елиминираат преку активна тубуларна секреција (на пример НСАИЛ - нестероидни антиинфламаторни лекови, сулфонамиди, метотрексат).

Орални контрацептиви и други фармакокинетски интеракции

Леветирацетам во доза од 1000 mg на ден нема влијание врз фармакокинетиката на пероралните контрацептиви (етинилестрадиол и левоноргестрел) и не доведува до промени на ендокрините параметри (лутеинизирачки хормон и прогестерон). Леветирацетам во доза од 2000 mg на ден нема влијание врз фармакокинетиката на дигоксин и на варфарин и не доведува до промени на протромбинското време. Истовремената примена со дигоксин, перорални контрацептиви и со варфарин нема влијание врз фармакокинетиката на леветирацетам.



Антацидни лекови

Нема податоци за влијанието на антацидите на апсорпцијата на леветирацетам.

Храна и алкохол

Храната нема влијание врз степенот на апсорпција на леветирацетам, но брзината на апсорпција се намалува при истовремена примена на храна.

Нема податоци за интеракции на алкохол и леветирацетам.

4.6 Фертилност, бременост и лактација

Бременост

Нема доволно адекватни податоци за употребата на леветирацетам кај бремени жени. Студиите кај животни покажале репродуктивна токсичност (видете го делот 5.3). Не е познат потенцијалниот ризик за луѓето.

Tinalvo таблетите не се препорачува да се употребуваат за време на бременоста, освен ако е неопходно.

Како и со другите антиепилептици, физиолошките промени за време на бременоста може да ја променат концентрацијата на леветирацетам.

За време на бременост забележано е намалување на концентрацијата на леветирацетам во плазмата. Ова намалување е повеќе изразено во третиот триместар (до 60 % од основната концентрација пред бременоста). Бремените жени кои се на терапија со Tinalvo треба да се следат. Прекинувањето на антиепилептичната терапија може да резултира со егзацербација на болеста, која може да биде опасна за мајката и за фетусот.

Доење

Леветирацетам се излучува во мајчиното млеко и затоа доењето не се препорачува.

Во случај да биде потребно лекување со леветирацетам за време на доењето, треба да се процени односот корист/ризик од терапијата, во однос на важноста од доењето.

Фертилност

Во студии изведени кај животни не е утврдено влијание врз репродуктивните способности (видете дел 5.3.). Нема клинички податоци и потенцијалниот ризик кај луѓе не е познат.

4.7 Влијание врз способноста за возење или за управување со машини

Не се изведени студии за влијанието на леветирацетам врз способноста за возење или за управување со машини. Поради можната различна индивидуална осетливост, кај некои пациенти може да се јави сомноленција или други симптоми од страна на ЦНС, особено во почетокот на терапијата или по зголемување на дозата. Затоа е потребна претпазливост кај пациенти кои возат или управуваат со машини. Се советува пациентите да не возат или да не управуваат со машини сè додека не се потврди дека нивната способност за овие активности не е засегната.

4.8 Несакани дејства

Резиме за безбедносниот профил на лекот

Несаканите дејства наведени подолу се добиени со анализа на податоци добиени од плацебо-контролирани клинички студии со вклучени 3416 пациенти третирани со леветирацетам за сите индикации. Овие податоци се надополнети со податоци од отворени продолжени студии со примена на леветирацетам како и со податоци добиени по пуштање на лекот во промет. Најчесто регистрирани несакани дејства беа: назофарингитис, сомнолентност, главоболка, слабост и вртоглавица. Безбедносниот



профил на Tinalvo е сличен помеѓу сите старостни групи на пациенти (возрасни и педијатриски пациенти) и при сите потврдени индикации на епилепсија.

Приказ на несакани дејства

Несаканите дејства пријавени во клинички студии (возрасни, адолесценти, деца и доенчиња помали од 1 месец) и од постмаркетиншките искуства се наброени според честотата на јавување по системи и органи како: многу чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), не повремени ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), ретки ($\geq 1/10,000$ до $< 1/1000$), многу ретки ($< 1/10,000$).

Инфекции и инфестации

Многу чести: назофарингитис

Ретки: инфекција.

Нарушувања на крвта и на лимфниот систем

Повремени: тромбоцитопенија, леукопенија.

Ретки: панцитопенија, неутропенија.

Нарушувања на метаболизмот и на исхраната

Чести: анорексија.

Повремени: намалување на телесната тежина, зголемување на телесната тежина.

Психијатриски нарушувања

Чести: депресија, непријателска настроеност/агресија, анксиозност, инсомнија, нервоза/иритабилност.

Повремени: обид за самоубиство, суицидни идеи, психози, абнормално однесување, халуцинации, бес, конфузија, панични епизоди, емоционална лабилност/промени на расположението, агитација.

Ретки: самоубиство, нарушувања на личноста, абнормални мисли.

Нарушувања на нервниот систем

Многу чести: сомноленција, главоболка.

Чести: конвулзии, нарушена рамнотежа, вртоглавица, летаргија, тремор.

Повремено: амнезија, нарушено памтење и координација, атаксија, парестезија, нарушена концентрација.

Ретки: хореоатетоза, дискинезија, хиперкинезија.

Нарушувања на очите

Повремени: диплопија, заматен вид.

Нарушувања на увото и на лабиринтот

Чести: вертиго.

Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања

Чести: засилена кашлица.

Нарушувања на гастроинтестиналниот систем

Чести: абдоминална болка, дијареја, диспепсија, гадење, повраќање.

Ретки: панкреатитис.



Нарушувања на хепатобилијарниот систем

Повремени: абнормални хепатални функционални тестови.

Ретки: хепатална инсуфициенција, хепатитис,

Нарушувања на кожата и на поткожното ткиво

Чести: исип.

Повремени: алопеција, егзем, пруритус.

Ретки: токсична епидермална некролиза, Stevens-Johnson-ов синдром, еритема мултиформе.

Нарушувања на мускулноскелетниот систем и на сврзното ткиво

Повремени: мускулна слабост, мијалгија.

Општи нарушувања и нарушувања на местото на апликација

Чести: астенија/замор.

Повреди, труења и процедурални компликации

Повремени: случајни повреди.

Опис на поедини несакани дејства

Ризикот од јавување на анорексија е поголем во колку топирамат се дава заедно со леветирацетам.

Во некои случаи на алопеција, после прекин на третманот со леветирацетам е констатиран целосен опоравок.

Во некои случаи на панцитопенија беше регистрирана супресија на коскената срцевина.

Педијатриска популација

Профилот на несакани дејства на леветирацетам воглавно е сличен кај сите возрастни групи и при сите индикации на епилепсија.

Податоците за безбедност од употреба на лекот кај педијатриски пациенти добиени за време на плацебо-контролираните студии соодветствуваа на податоците за безбедност на леветирацетам кај возрасни пациенти со исклучок на бихевијоралните и психијатриските несакани дејства чија појава почесто беше регистрирана кај педијатриските испитаници.

Во севкупниот безбедносен профил на леветирацетам несаканите дејства: повраќање (многу често, 11.2%), агитација (често, 3.4%), промени во расположение (често 2.1%), емоционална лабилност (често 1.7%), агесија (често 8.2%), абнормално однесување (често 5.6%) и летаргија (често 3.9%) почесто беа регистрирани кај деца и адолесценти на возраст од 4-16 години во однос на другите старосни групи.

Во дупло-слепа, плацебо-контролирана студија за испитување на безбедноста од типот "non-inferiority" на Tinalvo кај деца на возраст од 4-16 години со парцијални напади биле испитувани когнитивните и неурофизиолошките ефекти на лекот. Било заклучено дека Tinalvo не се разликува од плацебо во однос на промена на базалните вредности на Leiter-R Attention and Memory скорот, Memory Screen Composite скорот во популацијата избрана според протокол. Резултатите во однос на промените на однесувањето и емоционалното функционирање покажале влошување кај пациентите третирани со Tinalvo на агресивното однесување измерено според стандардизирани методи со користење на валидиран инструмент (CBCL-Achenbach Child Behavior Checklist). Меѓутоа, испитаниците кои земале Tinalvo во долготрајни отворени студии не покажале влошување



на однесувањето и на емоционалното функционирање. Вообичаено, агресивното однесување не било влошено во однос на базалните вредности.

4.9 Предозирање

Симптоми

При предозирање со Tinalvo регистрирана е појава на сомноленција, агитација, агресија, намалено ниво на свесност, респираторна депресија и кома.

Лекување на предозирањето

По акутно предозирање, желудникот може да се испразни со гастрична лаважа или со провоцирано повраќање. Нема специфичен антидот при предозирање со леветирацетам. Третманот на предозирањето е симптоматски и може да вклучи и хемодијализа.

Ефикасноста на екстракцијата со дијализа е 60 % за леветирацетам и 74 % за примарниот метаболит.

5. ФАРМАКОЛОШКИ СВОЈСТВА

5.1 Фармакодинамика

Фармакотерапевтска група: антиепилептици.

АТС код: N03AX14.

Активната супстанција, леветирацетам, е пиролидонски дериват (S-енантиомер на α -етил-2-оксо-1-пиролидин ацетамид), кој хемиски не сличен со ниту една од постојните антиепилептични супстанции.

Механизам на дејство

Механизмот на дејство на леветирацетам сè уште не е разјаснет во целост, но се смета дека е различен во однос на досегашните антиепилептични лекови. Податоците од испитувањата изведени во *ин витро* и *ин vivo* услови укажуваат дека леветирацетам не ги нарушува основните клеточни карактеристики и нормалната невротрансмисија.

Резултатите од *ин витро* студиите покажуваат дека леветирацетам го намалува интраневралното ниво на Ca^{2+} преку делумна инхибиција на N-типот на калциумови канали и преку намалување на ослободувањето на калциумови јони од интраневралните депоа. Покрај тоа, тој делумно ја супримира редукцијата на ГАБА-ергичката и на глицинската невротрансмисија индуцирана со цинк и β -карболини. Во *ин витро* студии е докажано дека леветирацетам се врзува на специфични места во мозочното ткиво на глодачи. Специфичното место на врзување е протеинот 2A во синаптичката везикула и со тоа се претпоставува дека тој е вклучен во фузијата на везикулите и егзоцитозата на невротрансмитерите. Леветирацетам и други аналози покажуваат различен афинитет за врзување на протеинот 2A во синаптичката везикула, што корелира со јачината на нивната антиконвулзивна заштита на аудио-генетиот модел на епилепсија кај глвци. Врз основа на овие сознанија се смета дека интеракцијата помеѓу леветирацетамот и протеинот 2A од синаптичките везикули придонесува за антиепилептичниот механизам на дејство на лекот.

Фармакодинамски дејства

Леветирацетам има протективно дејство од парцијални и примарно генерализирани напади кај голем број анимални видови без притоа да покажува проконвулзивен ефект. Примарниот метаболит на лекот е неактивен. Кај луѓе, активноста на лекот врз



парцијални и генерализирани напади (епилептиформно празнење/фотопароксизмален одговор) само го потврдува широкиот спектар на дејство на лекот.

Клиничка ефикасност и безбедност

Како дополнителна терапија, за лекување парцијални напади со или без секундарна генерализација кај возрасни и деца постари од 12 години со епилепсија:

Кај возрасни се изведени 3 двојно слепи, плацебо-контролирани студии со 1000 mg, 2000 mg или 3000 mg/ден, дадени во 2 поделени дози, со времетраење на терапијата до 18 недели со цел да се прикаже ефикасноста на леветирацетам.

Од анализата, процентот на пациенти кои постигнале 50 % или поголема редукција на почетната честота на јавување на парцијалните напади, во текот на една недела, со стабилна доза (12/14 недели), бил 27,7 %, 31,6 % и 41,3 % за пациенти кои примале 1000, 2000 или 3000 mg леветирацетам, соодветно и 12,6 % за пациентите кои примале плацебо.

Педијатриска популација

Изведена е двојно слепа, плацебо-контролирана студија, со 198 пациенти и со времетраење на терапијата до 14 недели за докажување на ефикасноста на леветирацетам кај педијатриски пациенти (4-16 години возраст). Во оваа студија пациентите примале фиксна доза леветирацетам од 60 mg/kg/ден (дозирање: два пати на ден).

Кај 44,6 % од пациентите на леветирацетам и 19,6 % од пациентите на плацебо имале 50 % или поголема редукција на фреквенцијата на парцијални напади, неделно.

Со продолжување на терапијата, 11,4 % од пациентите немале напади најмалку 6 месеци, додека 7,2 % од пациентите немале напади најмалку 1 година.

Монотерапија, за лекување парцијални напади со или без секундарна генерализација кај пациенти постари од 16 години со ново дијагностицирана епилепсија:

Ефикасноста на леветирацетам како монотерапија е докажана во двојно слепа студија, со паралелна група, преку споредба со карбамазепин со контролирано ослободување, кај 576 пациенти над 16-годишна возраст со ново или скоро дијагностицирана епилепсија.

Селектирани се пациенти со парцијални напади (непровоцирани) или генерализирани тонично-клонични напади. Пациентите биле рандомизирани да примаат карбамазепин со контролирано ослободување, од 400 до 1200 mg/ден, или леветирацетам, од 1000 до 3000 mg/ден, во времетраење до 121 недела, во зависност од терапевтскиот одговор.

Кај 73,0 % од пациентите лекувани со леветирацетам и кај 72,8 % од пациентите лекувани со карбамазепин, беше постигнато ослободување од нападите во период од 6 месеци; апсолутната разлика меѓу третманите била 0,2 % (95 % CI: -7.8 8.2).

Повеќе од половина од пациентите останаа без напади до 12 месеци (56,6 % и 58,5 % од пациентите лекувани со леветирацетам и карбамазепин, соодветно).

Во студии од клиничката практика, истовремената антиепилептична терапија може да се прекине кај мал број пациенти кои добро реагираат на дополнителната терапија со леветирацетам (36 од 69 возрасни пациенти).

Дополнителна терапија за лекување миоклонични напади кај возрасни и кај адолесценти над 12 години со Јувенилна Миоклонална Епилепсија:

Ефикасноста на леветирацетам е докажана во двојно слепа, плацебо-контролирана студија, со времетраење на терапијата до 16 недели, кај пациенти над 12 години со



идиопатска генерализирана епилепсија со миоклонични напади во различни синдроми. Повеќето од пациентите имале јувенилна миоклонична епилепсија.

Во оваа студија дозата на леветирацетам била 3000 mg/ден, дадена во 2 поделени дози. 58,3 % од пациентите на леветирацетам и 23,3 % од пациентите на плацебо имале најмалку 50 % редукција на деновите со миоклонични напади, неделно.

Со продолжување на терапијата, 28,6 % од пациентите немале миоклонични напади најмалку 6 месеци, додека 21,0 % од пациентите немале миоклонични напади најмалку 1 година.

Дополнителна терапија, за лекување примарно генерализирани тонично-клонични напади кај возрасни и кај адолесценти над 12 години со идиопатска генерализирана епилепсија.

Ефикасноста на леветирацетам беше докажана во 24-неделна, двојно слепа, плацебо-контролирана студија со вклучени возрасни, адолесценти и ограничен број деца со идиопатска генерализирана епилепсија со примарно генерализирани тонично-клонични напади во различни синдроми (јувенилна миоклонична епилепсија, јувенилна апсене-епилепсија, апсене-епилепсија во детството, епилепсија со „гранд мал,-напади при будење). Во оваа студија, дозата на леветирацетам била 3000 mg/ден за возрасни и за адолесценти или 60 mg/kg/ден за деца, дадена во 2 поделени дози.

72,2 % од пациентите третирани со леветирацетам и 45,2 % од пациентите од плацебо групата имале 50 % или поголема редукција на фреквенцијата на нападите, неделно.

Со продолжување на терапијата, 47,4 % од пациентите немале тонично-клонични напади најмалку 6 месеци, додека 31,5 % од пациентите немале тонично-клонични напади најмалку 1 година.

5.2 Фармакокинетски својства

Леветирацетам е високо растворлив лек и лесно продира преку телесните мембрани. Има линеарен фармакокинетски профил, со мали интра- и интер-индивидуални варијации. Нема промени во клиренсот на лекот по негова повторувана апликација. Нема докази за значајно влијание на расата, полот или на времето од денот во кое е даван лекот. Фармакокинетскиот профил на леветирацетам кај здрави доброволци е компарабилен со пациенти со епилепсија.

Поради линеарната апсорпција, лесно може да се предвидат плазматските концентрации на лекот по перорално дадена доза, изразена во mg/kg телесна тежина. Поради тоа, за време на терапијата, не е потребно следење на концентрациите на леветирацетам.

Утврдена е сигнификантна корелација помеѓу концентрациите во плунката и во плазмата кај возрасни и кај деца (односот на концентрациите во плунката и во плазмата бил 1 и 1,7 по перорална апликација на таблети, односно 4 часа по давање перорален раствор).

Возрасни и адолесценти

Апсорпција

По перорална апликација леветирацетам брзо се ресорбира. Апсолутната биолошка расположивост по орална апликација е околу 100 %.

Максимални концентрации во плазмата се постигнуваат по околу 1,3 часа од дозирањето на лекот. "Steady-state" се постигнува по два дена, при дозирање два пати на ден.

Максималните концентрации во плазмата се 31 и 43 µg/ml по давање 1000 mg еднаш на ден, односно 1000 mg, два пати на ден. Степенот на апсорпција е дозно-независен и не се менува со давање храна.



Дистрибуција

Нема податоци за дистрибуцијата на лекот кај луѓе. Леветирацетам и неговиот примарен метаболит слабо се врзуваат за протеините од плазмата (<10 %). Волуменот на дистрибуција на леветирацетам е приближно 0,5-0,7 l/kg; вредност која е блиска до вкупниот волумен на течности во организмот.

Биотрансформација

Леветирацетам не се метаболизира екстензивно кај луѓе. Главен метаболичен пат (24 % од дадената доза) е ензимска хидролиза во ацетамидната група. Примарниот метаболит Ucb L057 не се добива со учество на ензимите цитохром P450 во црниот дроб. Хидролизата на ацетамидната група може да се регистрира во голем дел од ткивата, вклучувајќи и крвните клетки. Ucb L057 метаболитот не е фармаколошки активен.

Идентификувани се и 2 споредни метаболита, од кои еден се добива со хидроксилација на пиролидонскиот прстен (1,6 % од дадената доза), а другиот со отворање на пиролидонскиот прстен (0,9 % од дадената доза). Другите неидентификувани метаболити се добиваат од 0,6 % од дадената доза.

Во *ин vivo* услови не е утврдена енантиомерска интерконверзија ниту за леветирацетам ниту за примарниот метаболит.

Во *ин vitro* услови, леветирацетам и неговиот примарен метаболит не ја инхибираат активноста на главните изоформи на цитохром P450 (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C8/9/10, 2C19, 2D6, 2E1 и 1A2), глукуронил трансферазата (UGT1A1 AND UGT1A6) и на епоксид хидроксилазата. Во *ин vitro* услови е утврдено дека леветирацетам нема влијание на глукуронидацијата на валпроичната киселина.

Во култура на хумани хепатоцити, леветирацетам има мало влијание врз CYP1A2, SULT1A4 или UGT1A1. Леветирацетам предизвикува слаба индукција на CYP2B6 и CYP3A4. Податоците од студиите за интеракција изведени во *ин vitro* и *ин vivo* услови со употреба на перорални контрацептиви, дигоксин и варфарин укажуваат дека *ин vivo* нема значајна индукција на ензимите. Поради тоа интеракцијата на леветирацетам со други супстанции или обратно не е веројатна.

Елиминација

Полуживотот на елиминација на леветирацетам кај возрасни е 7 ± 1 час и не се менува со менување на дадената доза, на начинот на администрација или при повторувана администрација. Средна вредност на вкупниот клиренс е 0,96 ml/мин/kg.

Главен пат на елиминација е преку урината (околу 95 % од дадената доза, од кои 93 % се екскретираат во првите 48 часа по давањето на лекот). Преку фецесот се екскретира 0,3 % од дадената доза. Кумулативната уринарна екскреција на леветирацетам и на примарниот метаболит е 66 % и 24 % од дадената доза во првите 48 часа по давањето на лекот. Реналниот клиренс на леветирацетам и на неговиот примарен метаболит е 0,6 и 4,2 ml/мин/kg. Тоа покажува дека елиминацијата на леветирацетам преку бубрезите се одвива со процеси на гломеруларна филтрација и на тубуларна реапсорпција, а на примарниот метаболит со процеси на гломеруларна филтрација и на тубуларна секреција. Елиминацијата на леветирацетам корелира со клиренсот на креатининот.



Стари луѓе

Кај стари луѓе, полуживотот на елиминација на леветирацетам се зголемува за околу 40 % (10-11 часа). Тоа е поврзано со намалувањето на реналната функција кај оваа популација (видете дел 4.2).

Нарушена ренална функција

Клиренсот на леветирацетам и на неговиот примарен метаболит е во корелација со клиренсот на креатининот и овој параметар се препорачува за утврдување на дозата на одржување кај пациенти со умерено тешка и тешка бубрежна инсуфициенција (видете дел 4.2).

Кај пациенти со анурија и терминална фаза на ренална инсуфициенција, полуживотот на леветирацетам е околу 25 и 3,1 часа за време на интердијализниот и интрадијализниот период, соодветно.

За време на 4-часовна дијализа се отстранува 51 % од леветирацетамот.

Нарушена функција на црниот дроб

Кај пациенти со благо и умерено нарушување хепатално оштетување нема значајни промени во клиренсот на леветирацетамот. Кај повеќето пациенти со тешко нарушување на хепаталната функција, клиренсот на леветирацетамот е намален за околу 50 %, што се должи на истовременото нарушување на бубрезите (видете дел 4.2).

Педијатриска популација

Деца (4-12 години)

По перорална администрација на единечна доза од 20 mg/kg кај деца со епилепсија, на возраст од 6 до 12 години, полуживотот на леветирацетам е 6 часа. Вкупниот клиренс на леветирацетам кај деца на оваа возраст, изразен на kg телесна тежина, е 30 % поголем отколку кај возрасни со епилепсија.

По повторувана перорална апликација (20-60 mg/kg на ден) кај деца на возраст од 4 до 12 години, леветирацетам брзо се апсорбира. Максималните плазматски концентрации се постигнуваат по 0,5-1 час од администрацијата на лекот. Максималните плазматски концентрации и површината под кривата на плазматските концентрации покажуваат линеарно и пропорционално зголемување со дадената доза. Полуживотот на елиминација на леветирацетам е околу 5 часа, а клиренсот на лекот 1,1 ml/мин/kg.

Новороденчиња и деца (од 1 месец до 4 години)

По еднакратна апликација на леветирацетам во доза од 20 mg/kg во форма на перорален раствор 100 mg/ml кај новороденчиња и деца со епилептични напади, на возраст од 1 месец до 4 години, регистрирана е брза апсорпција на лекот и постигнување на максималните плазматски концентрации 1 час по апликацијата на лекот. Фармакокинетските резултати покажуваат дека полуживотот на леветирацетам (5,3 часа) е пократок отколку кај возрасни (7,2 часа) а клиренсот на лекот е побрз (1,5 ml /мин/kg) во однос на возрасни (0,96 ml/мин/kg).

Популациона фармакокинетска анализа спроведена кај пациенти на возраст од 1 месец до 16 години покажува сигнификантна корелација на клиренсот (клиренсот се зголемува со зголемување на телесната тежина) и волуменот на дистрибуција. Возраста, исто така,



има влијание на двата параметри. Овој ефект е изразен кај помлади деца, се намалува со зголемување на возраста и станува безначаен на околу 4-годишна возраст.

Во двете популациони фармакокинетски анализи има зголемување за околу 20% на клиренсот на леветирацетам кога тој се дава истовремено со други антиепилептички лекови кои доведуваат до индукција на ензимите од црниот дроб.

5.3 Претклинички податоци за безбедноста на лекот

Податоците од претклиничките испитувања за безбедност, фармакологијата, генотоксичност и канцерогеност, не укажуваат на посебен ризик од примената на лекот кај луѓе.

Несакани дејства кои не се забележани во клинички студии, но се забележани при примена на лекот кај стаорци и во помал степен кај глупци со изложување на дози на леветирацетам слични на хуманите, а кои може да бидат со клиничко значење, се промени на црниот дроб што укажува на адаптивен одговор и се карактеризираат со: зголемена тежина, центрилобуларна хипертрофија, масна инфилтрација на црниот дроб и зголемено ниво на хепаталните ензими во плазмата.

Во склоп на испитувањата за репродуктивна токсичност кај стаорци, леветирацетамот предизвикал токсичност во развојот (зголемени коскени варијации/помали аномалии, успорен раст, зголемена смртност на леглата) при ниво на изложеност слично како кај луѓе или повисоко. Кај зајаци се забележани штетни ефекти на фетусот (смрт на ембрионот, зголемени коскени аномалии и зголемени малформации) во случаи кога постоела токсичност за мајката. Системската изложеност на зајаци при која не се забележани штетни ефекти е 4 – 5 пати поголема од изложеноста на луѓето.

Неонаталните и јувенилните студии кај стаорци и кучиња покажале дека не се забележани несакани ефекти во ниту една од стандардните точки на развој и созревање со дози до 1800 mg/kg на ден ($\times 6$ на MRHD според mg/m²).

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ОСОБЕНОСТИ

6.1 Листа на ексципиенти

- Јадро на таблетата

Пченкарен скроб, Повидон, Кроскармелоза натриум, Колоиден силикон-диоксид, Магнезиум стеарат.

- Филм обвивка:

Tinalvo, 250 mg: Opadry blue 03B50643 (хипромелоза 6сР, титаниум-диоксид, макрогол 400, алуминиумски лак индиго кармин (E 132))

Tinalvo, 500 mg: Opadry Yellow 03B52753 (хипромелоза 6сР, титаниум-диоксид, макрогол 400, жолт железен оксид, (E 172))

Tinalvo, 1000 mg: Opadry White 04F58804 (хипромелоза 15сР, титаниум-диоксид, макрогол 6000)

6.2 Инкомпатибилност

Не е применливо.

6.3 Рок на траење

3 години.

6.4 Специјални мерки за чување

Медицинскиот производ не бара посебни услови на чување.



6.5 Изглед и содржина на амбалажата

Tinalvo 250, 500 и 1000 mg се спакувани во блистери PVC/PE/PVDC.

Достапни се пакувања од 6 блистери со по 10 таблети, вкупно 60 филм обложени таблети и упатство за пациентот.

6.6 Посебни мерки на претпазливост при отстранување на неискористениот лек или на отпадните материјали
Посебни мерки не се потребни.

7. ПРОИЗВОДИТЕЛ

Алвоген Пхарма ДОО ,
Пашњачка бб, Барице
Општина Пландиште, Република Србија

8. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

Алвоген ДОО Барице – Претставништво Скопје
Ул.Козара бр.13А
1000 Скопје

9. БРОЈ И ДАТУМ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

10. ДАТУМ НА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ
Јули, 2013

