

SAŽETAK OPISA KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Δ LEVETIRACETAM FARMAVITA

250 mg

500 mg

1000 mg

filmom obložena tableta

levetiracetam

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna LEVETIRACETAM Farmavita 250 mg filmom obložene tablete sadrži 250 mg levetiracetama.

Jedna LEVETIRACETAM Farmavita 500 mg filmom obložene tablete sadrži 500 mg levetiracetama.

Jedna LEVETIRACETAM Farmavita 1000 mg filmom obložene tablete sadrži 1000 mg levetiracetama.

Za pomoćne supstance vidjeti poglavlje 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

LEVETIRACETAM Farmavita 250 mg filmom obložena tableta je plava, duguljasta, s razdjelnom crtom i oznakom „250“ na istoj strani.

LEVETIRACETAM Farmavita 500 mg filmom obložena tableta je žuta, duguljasta, s razdjelnom crtom i oznakom „500“ na istoj strani.

LEVETIRACETAM Farmavita 1000 mg filmom obložena tableta je bijela, duguljasta, s razdjelnom crtom i oznakom „1000“ na istoj strani.

Filmom obložena tableta se može preploviti na dvije jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

LEVETIRACETAM Farmavita je indiciran kao monoterapija u liječenju parcijalnih napadaja sa sekundarnom generalizacijom ili bez nje u odraslih i adolescenata od 16. godine života s novodijagnosticiranom epilepsijom.

LEVETIRACETAM Farmavita filmom obložene tablete su indicirane kao dodatna terapija:

- u liječenju parcijalnih napadaja sa sekundarnom generalizacijom ili bez nje u odraslih, adolescenata, djece i dojenčadi od 1. mjeseca života s epilepsijom.
- u liječenju miokloničkih napadaja u odraslih i adolescenata od 12. godine života s juvenilnom miokloničkom epilepsijom.
- u liječenju primarno generaliziranih toničko-kloničkih napadaja u odraslih i adolescenata od 12. godine života s idiopatskom generaliziranom epilepsijom.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Monoterapija za odrasle i adolescente od 16. godine života

Preporučena početna doza je 250 mg dva puta na dan koju nakon dvije sedmice treba povećati do inicijalne terapijske doze od 500 mg dva puta na dan. Doza se može dalje povećavati za po 250 mg dva puta na dan svake dvije sedmice, ovisno o kliničkom odgovoru. Maksimalna je doza 1500 mg dva puta na dan.

Dodatna terapija za odrasle (≥18 godina) i adolescente (12 do 17 godina) težine 50 kg ili više

Početna terapijska doza iznosi 500 mg dva puta na dan. Tom dozom može se započeti prvog dana liječenja.

Ovisno o kliničkom odgovoru i podnošljivosti lijeka, dnevna doza može se povećati do 1500 mg dva puta na dan. Doza se može povećavati ili smanjivati za po 500 mg dva puta na dan svake dvije do četiri sedmice.

Prekid liječenja

Ako treba prekinuti liječenje levetiracetamom, preporučuje se postupni prekid (npr. u odraslih i adolescenata tjelesne težine veće od 50 kg: smanjenje za 500 mg dva puta na dan svako dvije do četiri sedmice;

U dojenčadi starije od 6 mjeseci, djece i adolescenata tjelesne težine manje od 50 kg: smanjenje doze ne smije biti veće od 10 mg/kg dva puta na dan svako dvije sedmice; U dojenčadi (mlađe od 6 mjeseci): smanjenje doze ne smije biti veće od 7 mg/kg dva puta dnevno svako dvije sedmice).

Posebne populacije

Stariji (65 godina i stariji)

U starijih bolesnika sa smanjenom bubrežnom funkcijom preporučuje se prilagođavanje doze (vidjeti "Oštećenje bubrega" ispod).

Oštećenje bubrega

Dnevna doza određuje se za svakog bolesnika pojedinačno u skladu s bubrežnom funkcijom.

Za odrasle bolesnike prilagodite dozu prema sljedećoj tablici. Da biste mogli upotrijebiti ovu tablicu za doziranje, potrebna je procjena bolesnikova klirensa kreatinina (CLcr) u ml/min. Klirens kreatinina u ml/min može se procijeniti iz serumskog kreatinina (mg/dl), za odrasle i adolescente teške 50 kg ili više, pomoću sljedeće formule:

$$CLcr \text{ (ml/min)} = \frac{[140 - \text{dob (godine)}] \times \text{težina (kg)}}{72 \times \text{kreatinin u serumu (mg/dl)}} \times 0,85 \text{ za žene}$$

Potom se klirens kreatinina prilagodi za površinu tijela (PT) prema sljedećem:

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

Prilagođavanje doze za odrasle bolesnike i adolescente teške više od 50 kg s oštećenom bubrežnom funkcijom:

Skupina	Klirens kreatinina (ml/min/1,73m ²)	Doza i učestalost
Normalna bubrežna funkcija	> 80	500 do 1500 mg dva puta na dan
Blago oštećenje	50 - 79	500 do 1000 mg dva puta na dan
Umjereno oštećenje	30 - 49	250 do 750 mg dva puta na dan
Teško oštećenje	< 30	250 do 500 mg dva puta na dan
Bolesnici u završnoj fazi bubrežne bolesti na dijalizi ⁽¹⁾	-	500 do 1000 mg jedanput na dan ⁽²⁾

⁽¹⁾ Prvog dana liječenja levetiracetamom preporučuje se udarna doza od 750 mg.

⁽²⁾ Nakon dijalize preporučuje se dopunska doza od 250 mg ili 500 mg.

Kod djece s oštećenjem bubrega treba prilagoditi dozu levetiracetama s obzirom na bubrežnu funkciju jer je klirens levetiracetama povezan s bubrežnom funkcijom. Ta preporuka zasnovana je na ispitivanju u odraslih bolesnika s oštećenjem bubrega.

Klirens kreatinina u ml/min/1,73 m² može se za mlade adolescente, djecu i dojenčad procijeniti iz vrijednosti serumskoga kreatinina (mg/dl) pomoću sljedeće formule (Schwartzova formula):

$$CL_{Cr} \text{ (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = \frac{\text{visina (cm)} \times ks^*}{\text{kreatinin u serumu (mg/dl)}}$$

* ks = 0,45 za dojenčad do 1. godine života rođene u terminu; ks = 0,55 za djecu mlađu od 13 godina i za adolescente ženskoga spola; ks = 0,7 za adolescente muškoga spola

Prilagođavanje doze kod dojenčadi, djece i adolescenata s manje od 50 kg tjelesne težine s oštećenom bubrežnom funkcijom:

Skupina	Klirens kreatinina (ml/min/1,73m ²)	Doza i učestalost primjene ⁽¹⁾	
		Dojenčad od 1 do manje od 6 mjeseci	Dojenčad od 6 do 23 mjeseca, djeca i adolescenti teški manje od 50 kg
Normalna bubrežna funkcija	> 80	7 do 21 mg/kg (0,07 do 0,21 ml/kg) dva puta na dan	10 do 30 mg/kg (0,10 do 0,30 ml/kg) dva puta na dan
Blago oštećenje	50 -79	7 do 14 mg/kg (0,07 do 0,14 ml/kg) dva puta na dan	10 do 20 mg/kg (0,10 do 0,20 ml/kg) dva puta na dan
Umjereno oštećenje	30 - 49	3,5 do 10,5 mg/kg (0,035 do 0,105 ml/kg) dva puta na dan	5 do 15 mg/kg (0,05 do 0,15 ml/kg) dva puta na dan
Teško oštećenje	< 30	3,5 do 7 mg/kg (0,035 do 0,07 ml/kg) dva puta na dan	5 do 10 mg/kg (0,05 do 0,10 ml/kg) dva puta na dan
Bolesnici u završnoj fazi bubrežne bolesti na dijalizi	--	7 do 14 mg/kg (0,07 do 0,14 ml/kg) jedanput na dan ^{(2) (4)}	10 do 20 mg/kg (0,10 do 0,20 ml/kg) jedan put na dan ^{(3) (5)}

⁽¹⁾ Za doze ispod 250 mg i kod bolesnika koji ne mogu gutati tablete treba koristiti oralnu otopinu levetiracetama.

⁽²⁾ Prvog dana liječenja levetiracetamom preporučuje se udarna doza od 10,5 mg/kg (0,105 ml/kg).

⁽³⁾ Prvog dana liječenja levetiracetamom preporučuje se udarna doza od 15 mg/kg (0,15 ml/kg).

⁽⁴⁾ Nakon dijalize preporučuje se dodatna doza od 3,5 do 7 mg/kg (0,035 do 0,07 ml/kg).

⁽⁵⁾ Nakon dijalize preporučuje se dodatna doza od 5 do 10 mg/kg (0,05 do 0,10 ml/kg).

Oštećenje jetre

U bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem jetre nije potrebno prilagođavanje doze. U bolesnika s teškim oštećenjem jetre, klirens kreatinina može lažno pokazati niži stepen bubrežne insuficijencije. Stoga se preporučuje 50%-tno smanjenje dnevne doze održavanja ako je klirens kreatinina < 60 ml/min/1,73 m².

Pedijatrijska populacija

Ljekar treba propisati najprikladniji farmaceutski oblik, vrstu pakovanja i jačinu lijeka u skladu s dobi, tjelesnom težinom i dozom.

Farmaceutski oblik tableta nije prilagođen za primjenu kod dojenčadi i djece mlađe od 6 godina. Najprikladniji farmaceutski oblik za primjenu u toj populaciji je oralna otopina levetiracetama. Ujedno, dostupne doze tableta nisu prikladne za početak liječenja u djece lakše od 25 kg, u bolesnika koji ne mogu gutati tablete ili za davanje doza manjih od 250 mg. U svim tim slučajevima treba upotrijebiti oralnu otopinu levetiracetama.

Monoterapija

Kod monoterapije u djece i adolescenata mlađih od 16 godina sigurnost i djelotvornost levetiracetama nije dokazana. Nema dostupnih podataka.

Dodatna terapija za dojenčad u dobi od 6. do 23. mjeseca, djecu (2 do 11 godina) i adolescente (12 do 17 godina) s manje od 50 kg tjelesne težine

Oralna otopina levetiracetama je najprikladniji farmaceutski oblik za primjenu u dojenčadi i djece mlađe od 6 godina. U djece od 6 godina i starije, oralnu otopinu levetiracetama treba primjenjivati za doze ispod 250 mg, doze koje nisu višekratnici od 250 mg, odnosno kada preporučeno doziranje ne može biti postignuto uzimanjem većeg broja tableta te u bolesnika koji ne mogu gutati tablete.

Treba koristiti najmanju učinkovitu dozu. Početna doza za dijete ili adolescenta od 25 kg treba biti 250 mg dva puta na dan uz maksimalnu dozu od 750 mg dva puta na dan.

Doza u djece od 50 kg ili više je jednaka kao u odraslih.

Dodatna terapija za dojenčad u dobi od 1 mjeseca do manje od 6 mjeseci

Oralna otopina levetiracetama je oblik za primjenu kod dojenčadi.

Način primjene

LEVETIRACETAM Farmavita filmom obložene tablete uzimaju se oralno, progutaju se s dovoljnom količinom tekućine, a mogu se uzeti sa ili bez hrane. Nakon oralne primjene može se očekivati gorak okus levetiracetama. Dnevna doza se primjenjuje podijeljena u dvije jednake doze.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na aktivnu supstancu ili neki drugi pirolidonski derivat ili neku od pomoćnih supstanci navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

U bolesnika s oštećenjem bubrega može biti potrebno prilagođavanje doze LEVETIRACETAM Farmavita filmom obloženih tableta. U bolesnika s teško oštećenom jetrenom funkcijom treba odrediti funkciju bubrega prije odabira doze (vidjeti poglavlje 4.2).

Akutno oštećenje bubrega

Primjena levetiracetama vrlo je rijetko bila povezana s akutnim oštećenjem bubrega, a može se pojaviti u rasponu od nekoliko dana do nekoliko mjeseci od početka primjene.

Krvna slika

Opisani su rijetki slučajevi smanjenog broja krvnih stanica (neutropenija, agranulocitoza, leukopenija, trombocitopenija i pancitopenija) koji su povezani s primjenom levetiracetama, obično na početku liječenja. Preporučuje se napraviti kompletnu krvnu sliku u bolesnika koji imaju značajnu slabost, vrućicu, ponavljajuće infekcije ili poremećaje koagulacije (dio 4.8).

Samoubistvo

Samoubistvo, pokušaj samoubistva te samoubilačke ideje i ponašanje bili su prijavljivani kod bolesnika liječenih antiepileptičkim lijekovima (uključujući levetiracetam). Metaanaliza randomiziranih placebo kontrolisanih studija antiepileptičkih lijekova pokazala je mali porast rizika samoubilačkih misli i ponašanja. Mehanizam tog rizika nije poznat.

Stoga se kod bolesnika moraju pratiti znakovi depresije i/ili samoubilačke ideje i ponašanje te razmotriti prikladan oblik liječenja. Bolesnicima (i njihovim starateljima) treba savjetovati da potraže medicinski savjet ako se pojave znakovi depresije i/ili samoubilačke ideje ili ponašanja.

Abnormalna i agresivna ponašanja

Levetiracetam može uzrokovati psihotične simptome i poremećaje u ponašanju, uključujući razdražljivost i agresivnost. Bolesnike liječene levetiracetamom potrebno je nadzirati radi razvoja psihijatrijskih znakova koji ukazuju na važne promjene raspoloženja i/ili osobnosti. Ako se takva ponašanja primijete, potrebno je razmotriti prilagodbu ili postupni prekid liječenja. Ako se razmatra prekid liječenja, molimo pogledajte dio 4.2.

Pedijatrijska populacija

Farmaceutski oblik tableta nije prilagođena za primjenu u dojenčadi i djece mlađe od 6 godina.

Dostupni podaci o primjeni ovog lijeka u djece nisu pokazali da utiču na rast i pubertet. Međutim, nisu poznati dugoročni efekti kod djece na učenje, inteligenciju, rast, endokrinu funkciju, pubertet i reproduktivnu sposobnost.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Antiepileptici

Rezultati kliničkih studija na odraslim bolesnicima prije stavljanja lijeka u promet pokazuju da levetiracetam ne utiče na serumske koncentracije postojećih antiepileptika (fenitoin, karbamazepin, valproična kiselina, fenobarbital, lamotrigin, gabapentin i primidon) te da ti antiepileptici ne utiču na farmakokinetiku levetiracetama.

Kako ni u odraslih, tako ni u pedijatrijskih bolesnika koji su dobivali do 60 mg/kg/dan levetiracetama, nema dokaza o klinički značajnim interakcijama s lijekovima.

Na temelju retrospektivne ocjene farmakokinetičkih interakcija u djece i adolescenata s epilepsijom (4 do 17 godina) potvrđeno je da dodatno oralno liječenje levetiracetamom ne utiče na ravnotežne serumske koncentracije istovremeno primijenjenog karbamazepina i valproata. Međutim, podaci su pokazali da antiepileptici koji induciraju enzimsku aktivnost kod djece povisuju klirens levetiracetama za 20%. Prilagođavanje doze nije potrebno.

Probenecid

Probenecid (500 mg četiri puta na dan), inhibitor bubrežne tubularne sekrecije, inhibira bubrežni klirens glavnog metabolita levetiracetama, ali ne i samog levetiracetama. Koncentracija tog metabolita ipak ostaje niska.

Metotreksat

Pri istodobnoj primjeni levetiracetama i metotreksata prijavljeno je smanjenje klirensa metotreksata što uzrokuje povišenu/zadržanu koncentraciju metotreksata u krvi do potencijalno toksičnih razina. Razine metotreksata i levetiracetama u krvi treba pažljivo pratiti u bolesnika istodobno liječenih s ova dva lijeka.

Oralni kontraceptivi i druge farmakokinetičke interakcije

Levetiracetam primijenjen u dozi od 1000 mg na dan nije utjecao na farmakokinetiku oralnih kontraceptiva (etinilestradiola i levonorgestrela); endokrini pokazatelji (luteinizirajući hormon i progesteron) ostali su nepromijenjeni. Levetiracetam u dozi od 2000 mg na dan nije utjecao na farmakokinetiku digoksina i varfarina; protrombinsko vrijeme ostalo je nepromijenjeno. Istodobna primjena levetiracetama s digoksinom, oralnim kontraceptivima i varfarinom nije utjecala na farmakokinetiku levetiracetama.

Laksativi

Postoje izolirane prijave smanjenja djelotvornosti levetiracetama kada se osmotski laksativ makrogol istovremeno primjenjuje s oralnim levetiracetamom. Stoga se makrogol ne smije uzimati oralno jedan sat prije i jedan sat nakon uzimanja levetiracetama.

Hrana i alkohol

Hrana ne utiče na obim apsorpcije levetiracetama, ali blago smanjuje brzinu apsorpcije. Ne postoje podaci o interakciji levetiracetama s alkoholom.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi

Žene reproduktivne dobi treba savjetovati specijalist. Liječenje levetiracetamom treba razmotriti kada žena planira trudnoću. Kao kod svih antiepileptičkih lijekova, potrebno je izbjegavati iznenadni prekid terapije levetiracetamom jer to može uzrokovati probojne napadaje koji bi mogli imati ozbiljne posljedice za ženu i nerođeno dijete. Poželjna je monoterapija kad god je to moguće jer bi terapija kombinacijama

antiepileptika mogla biti povezana s većim rizikom od kongenitalnih malformacija u odnosu na monoterapiju, ovisno o dotičnim antiepilepticima.

Trudnoća

Velika količina podataka nakon stavljanja lijeka u promet o trudnicama koje su bile izložene monoterapiji levetiracetamom (više od njih 1800 od kojih su više od 1500 bile izložene levetiracetamu tijekom prvog trimestra trudnoće) ne ukazuje na povećanje rizika za velike kongenitalne malformacije. Dostupni su samo ograničeni podaci o neurološkom razvoju djece izložene monoterapiji levetiracetamom in utero. Međutim, trenutna epidemiološka ispitivanja (na približno 100 djece) ne ukazuju na povećani rizik od neurorazvojnih poremećaja ili kašnjenja u razvoju.

Levetiracetam se može koristiti u trudnoći ako se nakon pažljive procjene smatra da je to klinički neophodno. U takvom slučaju se preporučuje najniža učinkovita doza.

Fiziološke promjene za vrijeme trudnoće mogu utjecati na koncentraciju levetiracetama. Tokom trudnoće su primijećena sniženja koncentracija levetiracetama u plazmi. To smanjenje koncentracije bilo je više izraženo tokom trećeg trimestra (do 60% u odnosu na početnu koncentraciju prije trudnoće). Mora se omogućiti prikladno kliničko vođenje trudnica koje uzimaju levetiracetam.

Dojenje

Levetiracetam se izlučuje u majčino mlijeko pa se dojenje ne preporučuje. Međutim, ako je liječenje levetiracetamom potrebno tokom dojenja, treba procijeniti omjer koristi i rizika liječenja, uzimajući u obzir važnost dojenja.

Plodnost

U studijama provedenim na životinjama nije utvrđen uticaj na plodnost (vidjeti poglavlje 5.3). Nema dostupnih kliničkih podataka, a mogući rizik za ljude nije poznat.

4.7 Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

Δ - Lijek sa mogućim uticajem na psihofizičke sposobnosti (upozorenje prilikom upravljanja motornim vozilima i mašinama)

Levetiracetam malo ili umjereno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama. Uslijed mogućih razlika u osjetljivosti među pojedincima u nekih bolesnika može se javiti somnolencija ili drugi simptomi vezani za centralni nervni sistem, posebno na početku liječenja ili nakon povećanja doze. Stoga je kod takvih bolesnika potreban oprez kada obavljaju poslove koji zahtijevaju vještinu, kao što je upravljanje vozilima i mašinama. Bolesnicima se savjetuje da ne upravljaju vozilima i mašinama sve dok se ne ustanovi da im sposobnost za obavljanje tih aktivnosti nije narušena.

4.8 Neželjeni efekti

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljeni neželjeni efekti bil su nazofaringitis, somnolencija, glavobolja, umor i omaglica. Profil štetnog događaja opisan niže temelji se na analizi zbirnih placebom kontrolisanih kliničkih istraživanja za sve ispitivane indikacije, u kojima je liječeno s levetiracetamom ukupno 3416 bolesnika. Ti podaci dopunjeni su s podacima iz odgovarajućih ispitivanja otvorenog produžetka o primjeni levetiracetama, kao i postmarketinškim iskustvima. Sigurnosni profil levetiracetama uglavnom je sličan u svim starosnim skupinama (odrasli i pedijatrijski bolesnici) i u svim odobrenim indikacijama epilepsije.

Tabeliran popis neželjnih efekata

Neželjeni efekti zabilježene tokom kliničkih studija (odrasli, adolescenti, djeca i dojenčad starija od 1 mjeseca) ili iskustva nakon stavljanja lijeka u promet su navedeni s obzirom na organski sistem i učestalost, koja je definisana na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$) i vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$).

MedDRA, klasifikacija organskih sistema	Kategorija učestalosti			
	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko

MedDRA, klasifikacija organskih sistema	Kategorija učestalosti			
	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko
Infekcije i infestacije	Nazofaringitis			Infekcija
Poremećaji krvi i limfnog sistema			Trombocitopenija, leukopenija	Pancitopenija, neutropenija, agranulocitoza
Poremećaji imunološkog sistema				Reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS), preosjetljivost (uključujući angioedem i anafilaksiju)
Poremećaji metabolizma i prehrane		Anoreksija	Gubitak tjelesne težine, povećanje tjelesne težine	Hiponatrijemija
Psihijatrijski poremećaji		Depresija, netrpeljivost/agresivnost, anksioznost, nesanica, nervoza/razdražljivost	Pokušaj samoubojstva, suicidalne misli, psihotični poremećaj ponašanja, halucinacije, srditost, konfuzno stanje, napadaj panike, labilnost afekta/promjene raspoloženja, agitacija	Počinjeno samoubojstvo, poremećaj osobnosti, poremećaj mišljenja, delirij
Poremećaji nervnog sistema	Somnolencija, glavobolja	Konvulzije, poremećaj ravnoteže, omaglica, letargija, tremor	Amnezija, smetnje pamćenja, poremećaji koordinacije/ataksija, parestezija, smetnje u koncentraciji	Koreoatetozna, diskinezija, hiperkinezija, poremećaji hodanja, encefalopatija
Poremećaji oka			Diplopija, zamagljen vid	
Poremećaji uha i labirinta		Vrtoglavica		
Poremećaji dišnog sistema, prsišta i sredoprsja		Kašalj		
Poremećaji probavnog sistema		Bol u truhu, dijareja, dispepsija, povraćanje, mučnina		Pankreatitis
Poremećaji jetre i žuči			Abnormalni nalazi jetrene funkcije	Zatajenje jetre, hepatitis

MedDRA, klasifikacija organskih sistema	Kategorija učestalosti			
	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko
Poremećaji bubrega i mokraćnog sistema				Akutno oštećenje bubrega
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Osip	Alopecija, ekcem, pruritus	Toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom, multififormni eritem
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva			Mišićna slabost, mijalgija	Rabdomioliza, povišena kreatin fosfokinaza u krvi*
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		Astenija/umor		
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije			Ozljeda	

*Prevalencija je značajno veća u japanskih bolesnika u usporedbi s bolesnicima koji nisu japanskog podrijetla.

Opis izdvojenih neželjenih efekata

Rizik anoreksije je veći ako se levetiracetam uzima istodobno s topiramatom.

U nekoliko slučajeva alopecije je utvrđen oporavak nakon što je levetiracetam ukinut.

U nekim slučajevima pancitopenije utvrđena je supresija koštane srži.

Rijetko su zapaženi slučajevi encefalopatije nakon primjene levetiracetama. Te nuspojave su se općenito pojavile na početku liječenja (od nekoliko dana do nekoliko mjeseci) te su bile reverzibilne kada je liječenje prekinuto.

Pedijatrijska populacija

U bolesnika u dobi od 1 mjeseca do manje od 4 godine, ukupno 190 bolesnika liječeno je s levetiracetamom u placebom kontrolisanim i ispitivanjima otvorenog produžetka. Šezdeset (60) od tih bolesnika bilo je liječeno s levetiracetamom u placebom kontrolisanim ispitivanjima. U bolesnika u dobi 4-16 godina, ukupno 645 bolesnika liječeno je s levetiracetamom u placebom kontrolisanim i ispitivanjima otvorenog produžetka. 233 od tih bolesnika bilo je liječeno s levetiracetamom u placebom kontrolisanim ispitivanjima. U obje od tih pedijatrijskih dobnih skupina, ti podaci dopunjeni su s postmarketinškim iskustvom primjene levetiracetama.

Dodatno, 101 dojenče mlađe od 12 mjeseci bilo je izloženo lijeku u ispitivanju sigurnosti primjene lijeka nakon stavljanja lijeka u promet. Nisu utvrđeni novi problemi u vezi sa sigurnošću primjene levetiracetama u dojenčadi mlađe od 12 mjeseci s epilepsijom.

Profil štetnih događaja levetiracetama općenito je sličan u svim starosnim skupinama i u svim odobrenim indikacijama epilepsije. Sigurnosni rezultati u pedijatrijskih bolesnika u placebom kontrolisanim kliničkim ispitivanjima bili su u skladu sa sigurnosnim profilom levetiracetama u odraslih osim za neželjene efekte ponašanja i psihijatrijske neželjene efekte koji su bili češće u djece nego u odraslih. U djece i adolescenata u dobi 4 do 16 godina povraćanje (vrlo često, 11,2%), agitacija (često, 3,4%), promjene raspoloženja (često, 2,1%), labilnost afekta (često, 1,7%), agresija (često, 8,2%), poremećaj ponašanja

(često, 5,6%) i letargija (često, 3,9%) bili su prijavljeni češće nego u drugim dobnim rasponima ili u cjelokupnom sigurnosnom profilu. U dojenčadi i djece u dobi od 1 mjeseca do manje od 4 godine, razdražljivost (vrlo često, 11,7%) i poremećaji koordinacije (često, 3,3%) bili su prijavljeni češće nego u drugim dobnim skupinama ili u cjelokupnom sigurnosnom profilu.

Dvostruko-slijepa i placebom kontrolisana pedijatrijska studija o sigurnosti s neinferiornim dizajnom ocijenila je kognitivne i neuropsihološke efekte levetiracetama u djece od 4. do 16. godine života s parcijalnim napadajima. Zaključeno je da se levetiracetam u populaciji po protokolu nije razlikovala od placeba (nije bio inferioran) s obzirom na promjene od početnih vrijednosti rezultata testiranja dobivenih ljestvicom Leiter-R Attention and Memory, Memory Screen Composite. Rezultati ocjene funkcionisanja ponašanja i emocionalnog funkcionisanja uputili su na pogoršanje u smislu agresivnijeg ponašanja u skupini koja je uzimala levetiracetam, ocijenjenog na standardiziran i sistematičan način koristeći validirani instrument (CBCL - Achenbach Child Behavior Checklist) na standardiziran i sistematičan način. Međutim, u ispitanika koji su uzimali levetiracetam tokom dugoročne, otvorene studije provedene praćenjem u prosjeku nije bilo pogoršanja bihevioralnog i emocionalnog funkcioniranja; osobito nije bilo pogoršanja pokazatelja agresivnog ponašanja u odnosu na početno stanje.

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa korist/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALIMS. Prijava se može dostaviti:

- Putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u našoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- Putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovića bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba)

4.9 Predoziranje

Simptomi

Kod predoziranja levetiracetamom primijećena je somnolencija, agitacija, agresivnost, smanjen nivoa svijesti, depresija disanja i koma.

Postupak kod predoziranja

Nakon akutnog predoziranja, želudac se može isprazniti gastričnom lavažom ili izazivanjem povraćanja. Ne postoji specifični antidot za levetiracetam. Liječenje predoziranja je simptomatsko i može uključiti hemodijalizu. Ekstrakcijska učinkovitost dijalizatora je 60% za levetiracetam i 74% za njegov primarni metabolit.

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1 Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapijska skupina: antiepileptici, ostali antiepileptici.

ATC oznaka: N03AX14.

Aktivna supstanca, levetiracetam, je derivat pirolidona (S-enantiomer α -etil-2-okso-1-pirolidin-acetamida), hemijski različit od postojećih antiepileptičkih aktivnih supstanci.

Mehanizam djelovanja

Mehanizam djelovanja levetiracetama nije u potpunosti razriješen. Eksperimenti *in vitro* i *in vivo* pokazuju da levetiracetam ne utiče na osnovna svojstva stanica i normalnu neurotransmisiju.

Studije *in vitro* pokazuju da levetiracetam utiče na razinu Ca^{2+} u neuronima na način da djelomično inhibira N-tip protoka Ca^{2+} i smanjuje otpuštanje Ca^{2+} iz skladišta u neuronima. Također, djelomično poništava smanjenje GABA- i glicin-posredovanih protoka, inducirano cinkom i β -karbolinima. Nadalje, studijama *in vitro* pokazano je da se levetiracetam veže za specifično mjesto u moždanom tkivu glodavaca. Vezno je mjesto sinaptički vezikularni protein 2A, za koji se smatra da je uključen u fuziju vezikula i egzocitozu neurotransmitera. Levetiracetam i srodni analozi s različitim se afinitetom vežu za sinaptički vezikularni protein 2A, a to je, u mišjem modelu audiogene epilepsije, povezano s potencijalom zaštite od napada. Iz toga proizlazi da interakcija levetiracetama i sinaptičkog vezikularnog proteina 2A vjerovatno pridonosi antiepileptičkom mehanizmu djelovanja lijeka.

Farmakodinamički efekti

Levetiracetam štiti od napadaja kod velikog broja životinjskih modela parcijalnih i primarno generaliziranih napadaja te nema prokonvulzijske efekte. Primarni je metabolit neaktivan. Kod ljudi je njegova aktivnost u stanjima i parcijalne i generalizirane epilepsije (epileptiformno izbijanje/fotoparoksizmalni odgovor) potvrdila širok spektar farmakološkog profila levetiracetama.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Dodatna terapija djelomičnih napadaja sa sekundarnom generalizacijom ili bez nje u odraslih, adolescenata, djece i dojenčadi od 1. mjeseca života nadalje koji pate od epilepsije.

Djelotvornost levetiracetama dokazana je u odraslih u 3 dvostruko slijepo i placebom kontrolirane studije gdje su bolesnici tokom liječenja 18 sedmica dobivali 1000 mg, 2000 mg ili 3000 mg/dan, podijeljeno na dvije doze. Analizom zbirnih podataka utvrđeno je da je postotak bolesnika kod kojih je postignuto 50 %-tno ili više smanjenje od početne učestalosti djelomičnih napadaja sedmično uz konstantnu dozu (12/14 tjedana) bio 27,7% kod uzetih 1000 mg, 31,6% kod uzetih 2000 mg i 41,3% kod uzetih 3000 mg levetiracetama te 12,6% kod uzimanja placeba.

Pedijatrijska populacija

U pedijatrijskih bolesnika (4. do 16. godina života) djelotvornost levetiracetama dokazana je u dvostruko-slijepo i placebom kontrolisanoj studiji koja je trajala 14 dana i uključivala 198 bolesnika. Bolesnici su u toj studiji dobivali konstantnu dozu od 60 mg/kg/dan (doziranje dva puta na dan).

U 44,6% bolesnika liječenih levetiracetamom i 19,6% bolesnika, koji su dobivali placebo zapaženo je 50 %-tno ili više smanjenje od početne učestalosti djelomičnih napadaja sedmično.

S nastavkom dugotrajnog liječenja 11,4% bolesnika bilo je barem 6 mjeseci, a 7,2% barem 1. godinu bez napadaja.

U pedijatrijskih bolesnika (1 mjesec do manje od 4 godine života), djelotvornost levetiracetama dokazana je dvostruko-slijepo i placebom kontroliranom studijom u 116 bolesnika, koji su lijek dobivali 5 dana. U toj je studiji bolesnicima propisana oralna otopina u dnevnoj dozi od 20 mg/kg, 25 mg/kg, 40 mg/kg ili 50 mg/kg prema shemi titriranja ovisnoj o dobi. Doza od 20 mg/kg/dan titrirana je do 40 mg/kg/dan u dojenčadi u dobi od jednog do manje od 6 mjeseci, a doza od 25 mg/kg/dan titrirana je do 50 mg/kg/dan u dojenčadi i djece u dobi od 6 mjeseci do manje od 4 godine. Ukupna se dnevna doza davala dva puta na dan.

Primarna mjera efikasnosti bila je stopa bolesnika s odgovorom (postotak bolesnika u kojih je dnevna prosječna učestalost napadaja smanjena za $\geq 50\%$ u odnosu na početno stanje) određena središnjim pregledavanjem 48-satnog video EEG-a od strane ocjenjivača koji nije znao ko je dobivao placebo, a ko lijek. Analizom djelotvornosti obuhvaćeno je 109 bolesnika u kojih je snimljen barem 24-satni EEG na početku i na kraju razdoblja procjene. Ocijenjeno je da je na liječenje odgovorilo 43,6% bolesnika koji su uzimali levetiracetam i 19,6% onih koji su uzimali placebo. Rezultati su bili konzistentni u svim dobnim skupinama. Dugoročno je liječenje pokazalo da 8,6% bolesnika nije imalo napadaje tokom najmanje 6 mjeseci, a njih 7,8% nije imalo napadaje tokom najmanje 1 godine. U placebo kontroliranim kliničkim ispitivanjima lijeku je bilo izloženo 35 dojenčadi mlađe od 1 godine s parcijalnim napadajima, a samo je njih 13 bilo u dobi <6 mjeseci.

Monoterapija u liječenju djelomičnih napadaja sa sekundarnom generalizacijom ili bez nje u bolesnika od navršene 16. godine života s novodijagnosticiranom epilepsijom.

Djelotvornost levetiracetama za samostalno liječenje dokazana je kod paralelnih grupa u dvostruko-slijepoj usporedbi neinferiornosti s karbamazepinom s kontroliranim otpuštanjem (CR, controlled release) na 576 bolesnika u dobi od 16 godina ili starijih s novo- ili nedavno dijagnosticiranom epilepsijom. Bolesnici su morali imati spontane djelomične napadaje ili samo generalizirane toničko-kloničke napadaje. Bolesnici su randomizirani za dobivanje 400 -1200 mg karbamazepina s kontrolisanim otpuštanjem (CR) na dan ili 1000 -3000 mg levetiracetama na dan, liječenje je trajalo do 121 tjedna, ovisno o odgovoru.

73,0% bolesnika liječenih levetiracetamom i 72,8% bolesnika liječenih karbamazepinom s kontrolisanim otpuštanjem (CR) bilo je šest mjeseci bez napadaja: prilagođena apsolutna razlika između liječenja bila je 0,2% (95% CI: -7,8 8,2). Više od pola ispitanika 12 mjeseci nije imalo napadaje (56,6% bolesnika koji su dobivali levetiracetam i 58,5% ispitanika koji su dobivali karbamazepin s kontrolisanim otpuštanjem).

U studiji, koja je bila odraz kliničke prakse bilo je moguće prekinuti istovremeno antiepileptičko liječenje u ograničenog broja bolesnika koji su odgovorili na dodatno liječenje levetiracetamom (36 od 69 odraslih bolesnika).

Dodatna terapija miokloničkih napadaja u odraslih i adolescenata starijih od 12 godina života s juvenilnom miokloničkom epilepsijom

Djelotvornost levetiracetama dokazana je u dvostruko slijepoj i placebom kontrolisanoj 16-sedmičnoj studiji u koju su bili uključeni bolesnici od 12 godina života i stariji s idiopatskom generaliziranom epilepsijom s miokloničkim napadajima kod različitih sindroma. Većina bolesnika imala je juvenilnu miokloničku epilepsiju.

Primijenjena doza kod studije bila je 3000 mg/dan podijeljeno na dvije doze.

58,3% bolesnika liječenih levetiracetamom i 23,3% bolesnika koji su dobivali placebo imalo je barem 50 %-tno smanjenje broja dana s miokloničkim napadajima sedmično.

S nastavkom dugotrajnog liječenja 28,6% bolesnika bilo je barem 6 mjeseci i 21,0% barem 1. godinu bez miokloničkih napadaja.

Dodatna terapija primarno generaliziranih toničko-kloničkih napadaja u odraslih i adolescenata starijih od 12 godina života s idiopatskom generaliziranom epilepsijom

Djelotvornost levetiracetama dokazana je u dvostruko-slijepoj i placebom kontrolisanoj studiji u trajanju od 24 sedmice, koja je uključivala odrasle, adolescente i ograničeni broj djece s idiopatskom generaliziranom epilepsijom s primarno generaliziranim toničko-kloničkim (PGTK) napadajima kod različitih sindroma (juvenilna mioklonična epilepsija, epilepsija s apsansima dječje i juvenilne dobi ili epilepsija s grand mal napadajima kod buđenja). Doza levetiracetama u toj studiji bila je 3000 mg na dan za odrasle i adolescente a za djecu 60 mg/kg/dan, podjeljeno na dvije doze.

U 72,2% bolesnika liječenih levetiracetamom i 45,2% bolesnika koji su dobivali placebo primijećeno je 50 %-tno ili više smanjenje učestalosti PGTK napadaja sedmično. S nastavkom dugotrajnog liječenja 47,4% bolesnika bilo je barem 6 mjeseci i 31,5% barem 1. godinu bez toničko-kloničkih napadaja.

5.2 Farmakokinetičke karakteristike

Levetiracetam je lako topiva i permeabilna tvar. Farmakokinetički profil je linearan, a varijabilnost je niska i među različitim bolesnicima, i za istog bolesnika. Ponovljena primjena ovog lijeka ne uzrokuje promjene klirensa. Nema dokaza da postoji značajna varijabilnost vezana uz spol, rasu ili cirkadijalni ritam. Farmakokinetički profil zdravih dobrovoljaca i bolesnika s epilepsijom jest komparabilan.

Usljed potpune i linearne apsorpcije levetiracetama, moguće je na temelju oralne doze izražene u mg/kg tjelesne težine predvidjeti nivo lijeka u plazmi. Stoga nije potrebno praćenje nivoa levetiracetama u plazmi.

U odraslih i djece postoji značajna korelacija između koncentracija ovog lijeka u slini i u plazmi (omjer koncentracija u slini i plazmi je u rasponu od 1 do 1,7 za lijek u obliku oralne tablete te nakon 4 sata od uzimanja lijeka u obliku oralne otopine).

Odrasli i adolescenti

Apsorpcija

Levetiracetam se brzo apsorbira nakon peroralne primjene. Oralna apsolutna bioraspoloživost blizu je 100%. Vršna koncentracija u plazmi (C_{max}) se postiže 1,3 sata nakon uzimanja lijeka. Stanje dinamičke ravnoteže postiže se nakon dva dana doziranja dva puta na dan. Vršna koncentracija (C_{max}) uglavnom je 31 µg/ml nakon jedne doze od 1000 mg i 43 µg/ml nakon ponovljene doze od 1000 mg dva puta na dan. Opseg apsorpcije ne ovisi o dozi, niti se mijenja u prisutnosti hrane.

Distribucija

Nema podataka o raspodjeli ovog lijeka u tkivima kod ljudi.

Levetiracetam kao ni njegov primarni metabolit ne vežu se značajno za proteine plazme (<10%).

Volumen distribucije levetiracetama približno je 0,5 do 0,7 l/kg, što približno odgovara ukupnom volumenu tjelesne vode.

Biotransformacija

Levetiracetam se kod ljudi ne metabolizira značajno. Glavni je metabolički put (24% doze) enzimska hidroliza acetamidne skupine. Nastajanje primarnog metabolita, ucb L057, nije ovisno o izoformama jetrenog citokroma P450. Hidroliza acetamidne skupine odvija se u brojnim tkivima uključujući krvne stanice. Metabolit ucb L057 farmakološki je neaktivan.

Također su pronađena dva manje zastupljena metabolita. Jedan nastaje hidrosilacijom (1,6% doze), a drugi otvaranjem pirolidonskog prstena (0,9% doze). Ostali neidentificirani metaboliti odgovaraju samo 0,6% doze.

Interkonverzije enantiomera nisu utvrđene *in vivo* ni za levetiracetam ni za njegov glavni metabolit.

In vitro je pokazano da levetiracetam i njegov glavni metabolit ne inhibiraju aktivnost izoformi glavnog humanog citokroma P450 (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 i 1A2), glukuronil transferaze (UGT1A1 i UGT1A6) i epoksid hidrosilaze. Levetiracetam ne utiče na glukuronidaciju valproične kiseline *in vitro*.

U kulturi ljudskih hepatocita levetiracetam je imao malen uticaj ili nije imao uticaja na CYP1A2, SULT1E1 ili UGT1A1. Levetiracetam je uzrokovao blagu indukciju CYP2B6 ili CYP3A4. *In vitro* i *in vivo* podaci o interakciji s oralnim kontraceptivima, digoksinom i varfarinom upućuju na to da nije očekivana značajna indukcija enzima *in vivo*. Iz toga proizlazi da interakcija levetiracetama s drugim tvarima, i obratno, nije vjerovatna.

Eliminacija

Kod ljudi poluvijek levetiracetama u plazmi iznosi 7 ± 1 sati i ne varira ovisno o dozi, načinu primjene ili ponovljenoj primjeni. Srednja vrijednost ukupnog tjelesnog klirensa iznosi 0,96 ml/min/kg.

Levetiracetam se uglavnom izlučuje putem urina i to 95% doze (približno 93% doze izluči se za 48 sati). Samo 0,3% doze izlučuje se fecesom.

Kumulativno izlučivanje levetiracetama i njegovog glavnog metabolita urinom iznosi 66%, odnosno 24% doze tokom prvih 48 sati.

Bubrežni klirens levetiracetama i ucb L057 je 0,6, odnosno 4,2 ml/min/kg, što ukazuje da se levetiracetam izlučuje glomerularnom filtracijom nakon čega dolazi do tubularne reapsorpcije te da se glavni metabolit osim glomerularnom filtracijom izlučuje i aktivnom tubularnom sekrecijom. Eliminacija levetiracetama je povezana s klirensom kreatinina.

Starije osobe

U starijih osoba poluvrijeme života u plazmi povećano je za oko 40% (10 do 11 sati), što je u vezi sa smanjenjem bubrežne funkcije unutar te populacije (vidjeti poglavlje 4.2).

Oštećenje bubrega

Prividni tjelesni klirens levetiracetama i njegovog glavnog metabolita povezan je s klirensom kreatinina. Stoga se preporučuje prilagođavanje dnevne doze održavanja levetiracetama s obzirom na klirens kreatinina u bolesnika s umjerenim i teškim oštećenjem bubrega (vidjeti poglavlje 4.2).

U odraslih bolesnika s anuričnom krajnjom fazom bubrežne bolesti poluvrijeme života iznosi približno 25 i 3,1 sati u razdoblju između dijalize, odnosno tokom dijalize.

Frakcijsko uklanjanje levetiracetama iznosi 51% tokom uobičajene četverosatne dijalize.

Oštećenje jetre

U osoba s blagim i umjerenim oštećenjem jetre klirens levetiracetama nije bitno promijenjen. U većine osoba s teškim oštećenjem jetre klirens levetiracetama smanjen je za više od 50% uslijed popratnog oštećenja bubrega (vidjeti poglavlje 4.2).

Pedijatrijska populacija

Djeca (4 do 12 godina)

Nakon primjene jedne oralne doze (20 mg/kg) u djece s epilepsijom (6 do 12 godina), poluvrijeme života levetiracetama je bilo 6,0 sati. Prividni tjelesni klirens korigovan za tjelesnu težinu bio je približno 30% veći nego u odraslih s epilepsijom.

Nakon ponovljene primjene oralne doze (20 do 60 mg/kg/na dan) u djece s epilepsijom (4 do 12 godina), levetiracetam se brzo apsorbira. Vršna koncentracija u plazmi postignuta je 0,5 do 1,0 sat nakon uzimanja lijeka. Za vršne koncentracije u plazmi i površinu ispod krivulje primijećena su linearna povećanja i proporcionalna s dozom. Poluvrijeme eliminacije iznosilo je oko 5 sati. Prividni tjelesni klirens bio je 1,1 ml/min/kg.

Dojenčad i djeca (1 mjesec do 4. godine)

Nakon primjene jedne doze (20 mg/kg) 100 mg/ml oralne otopine u djece s epilepsijom (1 mjesec do 4 godine), levetiracetam se brzo apsorbira te je vršna koncentracija u plazmi postignuta približno 1 sat nakon uzimanja lijeka. Farmakokinetički podaci ukazuju da je poluvrijeme (5,3 h) kraće nego u odraslih (7,2 h), a prividni klirens (1,5 ml/min/kg) brži je nego u odraslih (0,96 ml/min/kg).

Farmakokinetička analiza populacije obavljena u bolesnika u dobi od 1. mjeseca do 16. godine života pokazala je značajnu korelaciju tjelesne težine s prividnim klirensom (klirens se povećavao s porastom tjelesne težine) i s prividnim volumenom distribucije. Na oba pokazatelja uticala je i dob. Taj je uticaj bio izraženiji u mlađe dojenčadi i s porastom dobi je slabio, a oko 4. godine života postao je zanemariv.

U obje farmakokinetičke analize populacije prividni klirens levetiracetama se povećao za oko 20% kada se lijek davao istovremeno s antiepileptikom koji inducira enzime.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, genotoksičnosti i kancerogenosti.

Štetni efekti s mogućim značajem za kliničku primjenu koji nisu primijećeni tokom kliničkih studija, a koji su nađeni kod štakora i u manjoj mjeri kod miševa izloženih nivoima sličnim nivoima izloženosti kod ljudi, bili su promjene jetre koje su upućivale na prilagodbeni odgovor kao na primjer povećana težina i centrilobularna hipertrofija, masna infiltracija jetre i povišeni nivoi jetrenih enzima u plazmi.

Kod mužjaka i ženki štakora roditeljske i F1 generacije nisu primijećeni štetni efekti na plodnost ili na reprodukciju u dozama do 1800 mg/kg/dan (6-erostruka vrijednost najveće preporučene doze za čovjeka izražena u mg/m² ili na osnovnu izloženost).

Provedene su dvije studije embrio-fetalnog razvoja (embryo-fetal development, EFD) u štakora s dozama od 400, 1200 i 3600 mg/kg/dan. Pri dozi od 3600 mg/kg/dan samo je u jednoj od dvije EFD studije uočeno blago smanjenje fetalne težine povezano s marginalnim porastom varijacija kostura/malih anomalija. Nije bilo uticaja na smrtnost zametaka, niti se povećala pojavnost malformacija. NOAEL (No Observed Adverse Effect Level, nivo pri kojem se ne uočava štetni efekat) za gravidne štakorice iznosila je 3600 mg/kg/dan, a za fetuse 1200 mg/kg/dan (12-erostruka vrijednost najveće preporučene doze za čovjeka izražena u mg/m²).

Četiri studije embrio-fetalnog razvoja provedene su u kunića s dozama od 200, 600, 800, 1200 i 1800 mg/kg/dan. Doza od 1800 mg/kg/dan izazvala je znatnu maternalnu toksičnost i smanjenje fetalne težine,

povezane s povećanom pojavnosti fetusa s anomalijama srčano-žilnog sistema i kostura. NOAEL je za gravidne ženke iznosila <200 mg/kg/dan, a za fetuse 200 mg/kg/dan (što je jednako MRHD-u, Maximum Recommended Human Dose, izraženom u mg/m²).

Studija peri- i postnatalnog razvoja provedena je u štakora dozama levetiracetama od 70, 350 i 1800 mg/kg/dan. NOAEL je iznosila ≥ 1800 mg/kg/dan za F0 ženke te za preživljenje, rast i razvoj za F1 potomstvo do prestanka dojenja (6-erostruka vrijednost najveće preporučene doze za čovjeka izražena u mg/m²).

Neonatalne i juvenilne studije na štakorima i psima pokazale su da nema neželjenih efekata u uobičajenim mjerama ishoda razvoja ili sazrijevanja kod primjene doza do 1800 mg/kg/dan (6-erostruka do 17-erostruka vrijednost najveće preporučene doze za čovjeka izražena u mg/m²).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih supstanci

Jezgra:

kukuruzni škrob

povidon K30

silicijev dioksid, koloidni, bezvodni

talk

magnezijev stearat

Film ovojnica

polivinilni alkohol, djelomično hidrolizirani

titanijev dioksid

makrogol 3350

talk

boja indigo carmine aluminium lake (E132) (samo u 250 mg tabletama)

boja željezov oksid, žuti (E172) (samo u 500 mg tabletama).

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok trajanja

Tri (3) godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek čuvati na temperaturi do 25° C

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

LEVETIRACETAM Farmavita 250 mg tablete - 60 (4x15) filmom obloženih tableta u Al/PVC blisteru, u kutiji.

LEVETIRACETAM Farmavita 500 mg tablete - 60 (6x10) filmom obloženih tableta u Al/PVC blisteru, u kutiji.

LEVETIRACETAM Farmavita 1000 mg tablete - 60 (10x6) filmom obloženih tableta u Al/PVC blisteru, u kutiji.

6.6 Uputstva za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka

Sav neiskorišten lijek ili otpadni materijal treba zbrinuti u skladu sa lokalnim propisima.

6.7 Režim izdavanja

Lijek se izdaje uz ljekarski recept.

7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA

FARMAVITA d.o.o. SARAJEVO,
Igmanska 5a, 71320 Vogošća, Bosna i Hercegovina.

Proizvođač gotovog lijeka:

FARMAVITA d.o.o. SARAJEVO
Igmanska 5a, 71320 Vogošća, Bosna i Hercegovina.

Nosilac dozvole za stavljanje lijeka u promet:

Farmavita d.o.o. Sarajevo
Igmanska 5a, 71320 Vogošća, Bosna i Hercegovina.

8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Δ LEVETIRACETAM FARMAVITA,250 mg, filmom obložena tableta: 04-07.3-2-1242/20 od 06.11.2020.

Δ LEVETIRACETAM FARMAVITA,500 mg, filmom obložena tableta: 04-07.3-2-1243/20 od 06.11.2020.

Δ LEVETIRACETAM FARMAVITA,1000 mg, filmom obložena tableta: 04-07.3-2-1244/20 od 06.11.2020.

9. DATUM REVIZIJE SAŽETKA KARAKTERISTIKA LIJEKA

09/20

**Odobreno
ALMBIH
6.11.2020.**