

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Δ **Epilev**, 500mg, film tablete,
Δ **Epilev**, 1000mg, film tablete

INN: levetiracetam

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Epilev, film tablete, 500mg: jedna film tableta sadrži 500 mg levetiracetama.
Epilev, film tablete, 1000mg: jedna film tableta sadrži 1000 mg levetiracetama.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti poglavlje 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Epilev, film tablete, 500mg: Film tablete žute boje, sa podeonom crtom sa obe strane i oznakom "Lev 500" na jednoj strani.

Epilev, film tablete, 1000mg: Film tablete bele boje, sa podeonom crtom na obe strane i oznakom "Lev 500" na jednoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Epilev je indikovano kao monoterapija u lečenju parcijalnih napada sa ili bez sekundarne generalizacije kod odraslih pacijenata i adolescenata starijih od 16 godina sa novodijagnostikovanom epilepsijom.

Epilev je indikovano kao dodatna terapija:

- u lečenju parcijalnih napada sa ili bez sekundarne generalizacije kod odraslih, adolescenata, dece i odojčadi starije od mesec dana sa epilepsijom;
- u lečenju miokloničnih napada kod odraslih i adolescenata starijih od 12 godina sa juvenilnom miokloničnom epilepsijom;
- u lečenju primarnih generaliziranih tonično-kloničnih napada kod odraslih i adolescenata starijih od 12 godina sa idiopatskom generalizovanom epilepsijom.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Monoterapija kod odraslih i adolescenata starijih od 16 godina

Preporučena početna doza iznosi 250 mg dva puta dnevno. Nakon dve nedelje dozu treba povećati na početnu terapijsku dozu od 500 mg dva puta dnevno. Doza se može dalje povećavati svake dve nedelje za 250 mg dva puta dnevno, u zavisnosti od kliničkog odgovora pacijenta. Maksimalna doza iznosi 1500 mg dva puta dnevno.

Dodatna terapija kod odraslih (≥18 godina) i adolescenata (12 do 17 godina) telesne mase 50kg i više
Početna terapijska doza iznosi 500 mg dva puta dnevno. Sa ovom dozom se može početi od prvog dana lečenja. U zavisnosti od kliničkog odgovora i podnošljivosti, dnevna doza se može povećavati do 1500 mg dva puta dnevno. Doza se može povećavati ili smanjivati po 500 mg dva puta dnevno svake dve do četiri nedelje.

Prekid terapije

Ako treba prekinuti terapiju levetiracetamom, preporučuje se postepeni prekid (npr. kod odraslih i adolescenata telesne mase veće od 50 kg: smanjenje za 500 mg dva puta svake dve do četiri nedelje; kod odojčadi starije od 6 meseci, dece i adolescenata telesne mase manje od 50 kg: smanjenje doze ne sme biti veće od 10 mg/kg dva puta dnevno svake dve nedelje; kod odojčadi (mlađe od 6 meseci): smanjenje doze ne sme biti veće od 7 mg/kg dva puta dnevno svake dve nedelje).

Posebne grupe pacijenata

Starije osobe (65 godina i stariji)

Kod starijih pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega (videti u tekstu "Pacijenti sa oštećenjem bubrega") preporučuje se prilagođavanje doze.

Pacijenti sa oštećenom funkcijom bubrega

Dnevna doza se određuje individualno na osnovu funkcije bubrega.

Kod odraslih pacijenata, dozu treba prilagoditi prema priloženoj tabeli.

Za korišćenje tabele doziranja, prethodno je potrebna procena klirensa kreatinina pacijenta (CLcr) u mL/min. CLcr u ml/min se može proceniti na osnovu serumskog kreatinina (mg/dl), kod odraslih i adolescenata sa telesnom masom većom od 50 kg, uz primenu sledeće formule:

$$\text{CLcr (mL/min)} = \frac{[140 - \text{starost (godine)}] \times \text{telesna masa (kg)}}{72 \times \text{serumski kreatinin (mg/dl)}} \quad (\times 0,85 \text{ za žene})$$

Zatim se CLcr podešava u odnosu na telesnu površinu (BSA – Body Surface Area) na sledeći način:

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

Prilagođavanje doziranja kod odraslih pacijenata i adolescenata sa telesnom masom većom od 50 kg i oštećenom funkcijom bubrega:

Grupa	Klirens kreatinina (mL/min/ 1,73m ²)	Doziranje i učestalost
Normalna	>80	500 do 1500 mg dva puta dnevno
Blago	50-79	500 do 1000 mg dva puta dnevno
Umereno	30-49	250 do 750 mg dva puta dnevno

Teško	<30	250 do 500 mg dva puta dnevno
Pacijenti sa bolešću bubrega u terminalnoj fazi koji su na dijalizi ⁽¹⁾	-	500 do 1000 mg jednom dnevno ⁽²⁾

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

⁽²⁾ Nakon dijalize preporučuje se dodatna doza od 250 do 500 mg.

Kod dece sa oštećenjem bubrega potrebno je podesiti dozu levetiracetama na osnovu funkcije bubrega, jer je klirens levetiracetama povezan sa funkcijom bubrega. Ova preporuka je zasnovana na rezultatima studije sprovedene kod odraslih pacijenata sa oštećenjem bubrega.

CLcr (mL/min/1.73m²) se može proceniti na osnovu određivanja serumskog kreatinina (mg/dl), kod mladih adolescenata, dece i odojčadi, uz primenu sledeće formule (Schwartz-ova formula):

$$CLcr \text{ (mL/min/1.73 m}^2\text{)} = \frac{\text{visina (cm)} \times ks}{\text{serumski kreatinin (mg/dl)}}$$

ks= 0,45 kod dece rođene u terminu do kraja prve godine života; ks= 0,55 kod dece od jedne do 13 godina starosti i adolescentkinja; ks= 0,7 kod muških adolescenata.

Prilagođavanje doziranja kod odojčadi, dece i adolescenata telesne mase manje od 50 kg sa oštećenom funkcijom bubrega:

Grupa	Klirens kreatinina (mL/min/ 1,73m ²)	Doziranje i učestalost (1)	
		Odojčad od 1 do 6 meseci	Odojčad od 6 do 23 meseca, deca i adolescenti telesne mase manje od 50kg
Normalna	>80	7 - 21 mg/kg (0.07 do 0.21 mL/kg) dva puta dnevno	10-30 mg/kg (0,10-0,30 mL/kg) dva puta dnevno
Blago	50-79	7 - 14 mg/kg (0.07 do 0.14 mL/kg) dva puta dnevno	10-20 mg/kg (0,10 do 0,20 mL/kg) dva puta dnevno
Umereno	30-49	3,5 – 10,5 mg/kg (0,035 do 0,105 mL/kg) dva puta dnevno	5-15 mg/kg (0,05 do 0,15 mL/kg) dva puta dnevno
Teško	<30	3,5 – 7 mg/kg (0,035 do 0,07 mL/kg) dva puta dnevno	5-10 mg/kg (0,05 do 0,10 mL/kg) dva puta dnevno
Pacijenti sa bolešću bubrega u terminalnoj fazi koji su na dijalizi ⁽¹⁾	-	7 - 14 mg/kg (0,07 do 0,14 mL/kg) dva puta dnevno ^{(2) (4)}	10-20 mg/kg (0,10 do 0,20 mL/kg) jednom dnevno ^{(3) (5)}

⁽¹⁾ Za doze leka manje od 250 mg, za doze nedeljive sa 250 mg, odnosno kada preporučeno doziranje ne može biti postignuto uzimanjem većeg broja tableta i kod pacijenata koji ne mogu da progutaju tablete treba koristiti oralni rastvor levetiracetama.

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

⁽³⁾ Prvog dana lečenja levetiracetamom se preporučuje 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).

Pacijenti sa oštećenom funkcijom jetre

Kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem jetre nije potrebno prilagođavanje doze. Kod pacijenata sa teškim oštećenjem jetre, na osnovu vrednosti klirensa kreatinina se može potceniti ozbiljnost bubrežne insuficijencije. Stoga se, kada je klirens kreatinina $< 60 \text{ mL/min/1,73m}^2$, preporučuje smanjenje dnevne doze održavanja za 50%.

Pedijatrijska populacija

Lekar treba da propiše najprikladniji farmaceutski oblik, pakovanje i jačinu leka, prema uzrastu, telesnoj masi i dozi.

Formulacija tablete nije prilagođena za primenu kod odojčadi i dece mlađe od 6 godina.

Najprikladniji farmaceutski oblik za primenu u toj populaciji je oralni rastvor levetiracetama. Pored toga, dostupne jačine tableta nisu prikladne za početak lečenja kod dece telesne mase manje od 25 kg, za pacijente koji nisu u mogućnosti da progutaju tablete ili za primenu doza manjih od 250 mg. U svim gore navedenim slučajevima treba koristiti oralni rastvor levetiracetama.

Monoterapija

Bezbednost i efikasnost primene levetiracetama kao monoterapije kod dece i adolescenata mlađih od 16 godina još uvek nije ustanovljena.

Nema dostupnih podataka.

Dodatna terapija kod odojčadi uzrasta od 6 do 23 meseca, dece (2 do 11 godina) i adolescenata (12 do 17 godina) telesne mase manje od 50 kg

Oralni rastvor levetiracetama je najprikladnija formulacija za primenu kod odojčadi i dece mlađe od 6 godina. Kod dece od 6 godina i starije, oralni rastvor levetiracetama treba primenjivati za doze ispod 250mg, doze koje nisu deljive sa 250 mg, odnosno kada preporučeno doziranje ne može biti postignuto uzimanjem većeg broja tableta i kod pacijenata koji ne mogu da progutaju tablete.

Treba koristiti najnižu efikasnu dozu. Početna terapijska doza za dete ili adolescenta od 25 kg treba biti 250 mg dva puta dnevno uz maksimalnu dozu od 750 mg dva puta dnevno.

Doziranje kod dece sa telesnom masom većom od 50 kg, isto je kao i kod odraslih.

Dodatna terapija kod odojčadi uzrasta od 1 meseca do manje od 6 meseci

Oralni rastvor levetiracetama je formulacija leka koja se koristi kod odojčadi.

Način primene

Film tablete treba uzimati oralno, progutati sa dovoljnom količinom tečnosti, nezavisno od obroka. Dnevna doza se primenjuje u obliku dve jednako podeljene doze.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na levetiracetam ili druge derivate pirolidona, ili na neku od pomoćnih supstanci leka navedenih u poglavlju 6.1.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Bubrežna insuficijencija

Pri primeni levetiracetama kod pacijenata sa oštećenjem bubrega može biti potrebno prilagođavanje doze. Kod pacijenata sa teško oštećenom funkcijom jetre preporučuje se da se, pre određivanja doze, proceni funkcija bubrega (videti poglavlje 4.2).

Suicid

Kod pacijenata koji su lečeni antiepilepticima (uključujući levetiracetam), zabeleženi su slučajevi samoubistva, pokušaja samoubistva, kao i suicidalne ideje i ponašanje. Meta analiza podataka iz randomizovanih, placebo-kontrolisanih studija primene antiepileptika je pokazala blago povišen rizik za pojavu suicidalnih misli i ponašanja. Mehanizam ovog rizika nije poznat.

Zbog toga, kod pacijenata treba pažljivo pratiti znakove depresije i/ili suicidalnog razmišljanja i ponašanja i propisati adekvatnu terapiju. Pacijentima (i njihovim starateljima) treba savetovati da potraže lekarski savet ako se pojave znaci depresije i/ili suicidalne ideje ili ponašanja.

Pedijatrijska populacija

Formulacija tablete nije prilagođena za primenu kod odojčadi i dece mlađe od 6 godina.

Raspoloživi podaci koji se odnose na decu, ne ukazuju da postoji uticaj na rast i pubertet. Ipak, dugoročni uticaji na učenje, inteligenciju, rast, endokrinu funkciju, pubertet i reproduktivni potencijal, kod dece ostaju nepoznati.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Antiepileptici

Podaci iz kliničkih studija kod odraslih ukazuju na to da levetiracetam nije uticao na serumske koncentracije istovremeno primenjenih antiepileptika (fenitoina, karbamazepina, valproinske kiseline, fenobarbitona, lamotrigina, gabapentina i primidona), kao i da ovi antiepileptici nisu uticali na farmakokinetiku levetiracetama.

Kao i kod odraslih, kod pedijatrijskih pacijenata koji su primali levetiracetam u dozi do 60 mg/kg/dan, nema dokaza o klinički značajnim interakcijama leka.

Retrospektivno utvrđivanje farmakokinetičkih interakcija kod dece i adolescenata sa epilepsijom (4 do 17 godina starosti) je potvrdilo da dodatna terapija sa oralno primenjenim levetiracetamom nije uticala na ravnotežne serumske koncentracije istovremeno primenjivanih karbamazepina i valproata. Međutim, podaci ukazuju da je klirens levetiracetama 20% viši kod dece koja su uzimala antiepileptike iz grupe induktora enzima. Prilagođavanje doze nije potrebno.

Probenecid

Pokazalo se da probenecid (500 mg četiri puta dnevno), blokator bubrežne tubularne sekrecije, inhibira bubrežni klirens primarnog metabolita, ali ne levetiracetama. Uprkos tome, koncentracija tog metabolita ostaje niska.

Metotreksat

Pri istovremenoj primeni levetiracetama i metotreksata prijavljeno je smanjenje klirensa metotreksata što uzrokuje povišenu/produženu koncentraciju metotreksata u krvi do potencijalno toksičnih koncentracija. Koncentracije metotreksata i levetiracetama u krvi treba pažljivo pratiti kod pacijenata koji su na istovremenoj terapiji sa ova dva leka.

Oralni kontraceptivi i ostale farmakokinetičke interakcije

Levetiracetam u dozi od 1000 mg dnevno nije uticao na farmakokinetiku oralnih kontraceptiva (etinil-estradiola i levonorgestrela); endokrini parametri nisu modifikovani (luteinizirajući hormon i progesteron). Levetiracetam u dozi od 2000 mg dnevno nije uticao na farmakokinetiku digoksina i varfarina; protrombinsko vreme ostaje nepromenjeno. Istovremena primena sa digoksinom, oralnim kontraceptivima i varfarinom nije uticala na farmakokinetiku levetiracetama.

Laksativi

Postoje pojedinačne prijave smanjenja efikasnosti levetiracetama kada se osmotski laksativ makrogol istovremeno primenjuje sa oralnim levetiracetamom. Stoga se makrogol ne sme uzimati oralno jedan sat pre i jedan sat posle uzimanja levetiracetama.

Hrana i alkohol

Hrana ne utiče na stepen resorpcije levetiracetama, ali utiče na blago smanjenje brzine apsorpcije. Nisu dostupni podaci o interakciji levetiracetama sa alkoholom.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Postmarketinški podaci prikupljeni iz nekoliko prospektivnih registara trudnica dokumentovali su ishode kod preko 1000 žena izloženih monoterapiji levetiracetamom tokom prvog tromesečja trudnoće. U celini, ti podaci ne nagoveštavaju značajan porast rizika za veće kongenitalne malformacije, iako se teratogeni rizik ne može u potpunosti isključiti. Istovremena terapija različitih antiepileptika je povezana sa većim rizikom kongenitalnih malformacija nego monoterapija te treba razmotriti mogućnost lečenja monoterapijom. Studije na životinjama pokazale su reproduktivnu toksičnost (videti poglavlje 5.3).

Ne preporučuje se primena u trudnoći i kod žena u germinativnom periodu koje ne koriste oralne kontraceptive, osim ako to nije klinički neophodno.

Kao i kod drugih antiepileptika, fiziološke promene koje nastaju tokom trudnoće mogu da utiču na koncentraciju levetiracetama. Tokom trudnoće je primećeno smanjenje koncentracije levetiracetama u plazmi. Ovo smanjenje je izraženije u trećem trimestru (do 60% u odnosu na početnu vrednost pre trudnoće). Treba obezbediti odgovarajuće kliničko praćenje trudnica koje primaju levetiracetam. Prekid lečenja antiepilepticima može dovesti do pogoršanja bolesti, što može biti štetno i za majku i plod.

Dojenje

Levetiracetam se izlučuje u mleko dojilja. Stoga se dojenje ne preporučuje.

Međutim, ukoliko je lečenje levetiracetamom tokom dojenja neophodno, treba dobro proceniti odnos koristi i rizika lečenja u odnosu na važnost dojenja.

Fertilitet

U studijama na životinjama nije primećen uticaj na fertilitet (videti poglavlje 5.3). Kako nema dostupnih kliničkih podataka, nije poznat potencijalni rizik kod ljudi.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Levetiracetam malo ili umereno utiče na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

Zbog mogućih individualnih razlika u osetljivosti, kod nekih pacijenata može doći do pojave somnolencije ili drugih simptoma povezanih sa centralnim nervnim sistemom, posebno na početku terapije ili nakon povećanja doze. Kod ovih pacijenata se preporučuje oprez pri obavljanju radnji za koje je potrebna kvalifikacija, npr. upravljanje vozilima i rad na mašinama. Pacijentima se savetuje da ne voze i ne rukuju mašinama dok se ne utvrdi da lek ne utiče negativno na njihovu sposobnost obavljanja ovih delatnosti.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbedonosnog profila

Najčešće prijavljene neželjene reakcije bile su nazofaringitis, somnolencija, glavobolja, umor i vrtoglavica.

Profil neželjenih reakcija prikazan ispod bazira se na analizi podataka sakupljenih iz placebo-kontrolisanih kliničkih ispitivanja za sve ispitivane indikacije, u kojima je levetiracetamom lečeno ukupno 3416 pacijenata. Ovi podaci su dopunjeni podacima iz odgovarajućih otvorenih produženih studija o upotrebi levetiracetama kao i postmarketinškim iskustvom. Bezbednosni profil levetiracetama uglavnom je sličan u svim starosnim grupama (odraslih i pedijatrijskih pacijenata) i svim odobrenim indikacijama za lečenje epilepsije.

Spisak neželjenih reakcija u tabelarnom prikazu

Neželjene reakcije koje su prijavljene u kliničkim studijama (odrasli, adolescenti, deca i odojčad > 1 meseca) i iz postmarketinškog iskustva, navedene su u sledećoj tabeli prema klasifikaciji sistema organa i po učestalosti. Učestalost je definisana kao što sledi: veoma često (>1/10); često (>1/100, <1/10); povremeno (>1/1 000, <1/100); retko (>1/10 000, <1/1 000); veoma retko (<1/10 000).

MedDRA	Kategorija učestalosti
--------	------------------------

organski sistem	Veoma česta	Česta	Povremena	Retka
Infekcije i infestacije	nazofaringitis			infekcija
Poremećaji na nivou krvi i limfnog sistema			trombocitopenija, leukopenija	pancitopenija, neutropenija, agranulocitoza
Poremećaji imunog sistema				reakcija na lek sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS) preosetljivost (uključujući angioedem i anafilaksiju)
Poremećaji metabolizma i ishrane		anoreksija	gubitak telesne mase, porast telesne mase	hiponatrijemija
Psihijatrijski poremećaji		depresija, netrpeljivost/ agresivnost, anksioznost, nesаница, nervoza/ razdražljivost	pokušaj samoubistva, suicidalne ideje, psihički poremećaji, poremećaj ponašanja, halucinacije, ljutitost, stanje zbunjenosti, napad panike, emocionalna nestabilnost/ promene raspoloženja, agitacija	samoubistvo, poremećaj ličnosti, poremećaj mišljenja
Poremećaji nervnog sistema	pospanost, glavobolja	konvulzije, poremećaj ravnoteže, ošamućenost, letargija, tremor	amnezija, poremećaji pamćenja, poremećaj koordinacije/ ataksija, parestezija, smetnje u koncentraciji	horeoatetozа, diskinezija, hiperkinezija
Poremećaji na nivou oka			diplopija, zamagljen vid	
Poremećaji na nivou uha i centra za ravnotežu		vertoglavica		
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji		kašalj		
Gastrointestinalni poremećaji		bol u abdomenu, dijareja,		pankreatitis

		dispepsija, povraćanje, nauzeja		
Hepatobilijarni poremećaji			abnormalni testovi funkcije jetre	otkazivanje funkcije jetre, hepatitis
Poremećaji na nivou kože i potkožnog tkiva		osip	alopecija, ekcem, pruritus	toksična epidermalna nekroliza, sindrom Stevens-Johnson, multififormni eritem
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva			mišićna slabost, mialgija	
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene		astenija/umor		
Povrede, trovanja i proceduralne komplikacije			povreda	

Opis odabranih neželjenih reakcija

Rizik od anoreksije veći je ako se levetiracetam uzima istovremeno sa topiramatom.

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

U nekim slučajevima pancitopenije utvrđena je supresija koštane srži.

Pedijatrijska populacija

Kod pacijenata uzrasta od 1 meseca do 4 godine, ukupno 190 pacijenata bilo je lečeno levetiracetamom u placebo kontrolisanim i otvorenim produženim studijama. Od ukupnog broja, 60 pacijenata je bilo lečeno levetiracetamom u placebo kontrolisanim studijama. Kod pacijenata starosti 4-16 godina, ukupno 645 pacijenata bilo je lečeno levetiracetamom u placebo kontrolisanim i otvorenim produženim studijama. Od ukupnog broja, 233 pacijenata bila su lečena levetiracetamom u placebo kontrolisanim studijama. U obe starosne grupe pedijatrijskih pacijenata, podaci su dopunjeni postmarketinškim iskustvom primene levetiracetama.

Pored toga, 101 odojče mlađe od 12 meseci bilo je izloženo leku u ispitivanju bezbednosti primene nakon stavljanja leka u promet. Nisu utvrđeni novi problemi u vezi sa bezbednošću primene levetiracetama kod odojčadi mlađe od 12 meseci sa epilepsijom.

Profil neželjenih događaja levetiracetama je, uopšteno gledano, sličan u svim starosnim grupama i kod svih odobrenih indikacija za lečenje epilepsije. Rezultati koji su se odnosili na bezbednost kod pedijatrijskih pacijenata u placebo kontrolisanim kliničkim studijama slagali su se sa bezbednosnim profilom levetiracetama kod odraslih, osim bihevioralnih i psihijatrijskih neželjenih reakcija, koje su se češće javljale kod dece nego kod odraslih. Kod dece i adolescenata starosti od 4 do 16 godina, češće je bilo prijavljeno povraćanje (vrlo često, 11,2%), agitacija (često, 3,4%), promene raspoloženja (često, 2,1%), emocionalna nestabilnost (često, 1,7%), agresivnost (često, 8,2%), poremećaj ponašanja (često, 5,6%) i letargija (često, 3,9%) nego u drugim starosnim grupama ili u odnosu na ukupan sigurnosni profil. Kod odojčadi i dece starosti od 1 meseca do manje od 4 godine, češće su bili prijavljeni razdražljivost (vrlo često, 11,7%) i poremećaji koordinacije (često, 3,3%) nego u drugim starosnim grupama ili u odnosu na ukupan bezbednosni profil.

Dvostruko slepa, placebo kontrolisana studija bezbednosti kod pedijatrijskih pacijenata, čiji je dizajn zasnovan na neinferiornosti, je sprovedena sa ciljem da se procene kognitivni i neuropsihološki uticaji

levetiracetama kod dece sa parcijalnim napadima, starosti 4 do 16 godina. Došlo se do zaključka da se levetiracetam ne razlikuje (nije inferioran) od placeba po pitanju uticaja na izmenu skora Leiter-R za pažnju i pamćenje, i skrinig složenog pamćenja u populaciji iz protokola u odnosu na početak studije. Rezultati ispitivanja ponašanja i emocionalnih funkcija ukazuju da je kod pacijenata lečenih levetiracetamom došlo do pogoršanja agresivnog ponašanja, što je primećeno na osnovu merenja standardizovanim i sistematičnim metodama, uz pomoć validiranih instrumenata (CBCL – Achenbach Child Behavior Checklist). Međutim, kod pacijenata koji su na dugotrajnoj terapiji levetiracetamom u studiji praćenja, nije došlo do pogoršanja ponašanja i emocionalnog funkcionisanja; konkretno, određeni parametri agresivnog ponašanja nisu se pogoršali u odnosu na početak.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Simptomi

U slučaju predoziranja levetiracetamom zapažene su somnolencija, agitacija, agresivnost, smanjeni stepen svesti, respiratorna depresija i koma.

Lečenje predoziranja

Nakon akutnog predoziranja želudac treba isprazniti gastrolavažom ili izazivanjem povraćanja. Nema specifičnog antidota za levetiracetam. Lečenje predoziranja je najčešće simptomatsko, a može uključivati i hemodijalizu. Efikasnost ekstrakcije dijalizom je 60 % za levetiracetam i 74 % za primarni metabolit.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Antiepileptici, ostali antiepileptici

ATC šifra: N03AX14

Aktivna supstanca, levetiracetam, je derivat piroolidona (S-enantiomer α -etil-2-okso-1-pirolidin acetamida), koji hemijski nije sličan sa postojećim antiepileptičkim aktivnim supstancama.

Mehanizam delovanja

Mehanizam delovanja levetiracetama nije još uvek potpuno razjašnjen. Eksperimenti *in vitro* i *in vivo* ukazuju na to da levetiracetam ne menja osnovne karakteristike ćelije i normalnu neurotransmisiju.

In vitro ispitivanja pokazuju da levetiracetam utiče na intraneuronski nivo Ca^{2+} delimičnom inhibicijom struja Ca^{2+} N-tipa i smanjenim oslobađanjem Ca^{2+} iz intraneuronskih depoa. Pored toga, on delimično poništava cinkom i β -karbolinima izazvanu redukciju gabergičke (GABA)- i glicinergičke transmisije. Štaviše, *in vitro* studije su pokazale da se levetiracetam vezuje za specifično mesto u tkivu mozga glodara. To mesto vezivanja je protein 2A u sinaptičkoj vezikuli, za koji se veruje da je uključen u fuziju vezikule i egzocitozu neurotransmitera. Levetiracetam i srodni analozi pokazuju različiti afinitet vezivanja za protein 2A u sinaptičkoj vezikuli, što je u korelaciji sa jačinom njihove antikonvulzivne zaštite na audiodenim

modelima epilepsije kod miševa. Ovaj nalaz navodi na zaključak da interakcija između levetiracetama i proteina 2A u sinaptičkoj vezikuli verovatno doprinosi antiepileptičkom mehanizmu delovanja leka.

Farmakodinamski uticaji

Levetiracetam indukuje zaštitu od napada na širokom opsegu životinjskih modela parcijalnih i primarno generalizovanih napada, bez prokonvulzivnog efekta. Primarni metabolit je neaktivan.

Kod ljudi je delovanje i kod parcijalnih i kod generalizovanih epileptičnih stanja (epileptiformno pražnjenje/fotoparoksizmalni odgovor) potvrdilo da levetiracetam ima farmakološki profil širokog spektra.

Klinička efikasnost i bezbednost

Dodatna terapija u lečenju parcijalnih napada, sa ili bez sekundarne generalizacije kod odraslih, adolescenata, dece i odojčadi uzrasta od 1 meseca koji pate od epilepsije

Kod odraslih je efikasnost levetiracetama dokazana u 3 dvostruko slepe, placebo kontrolisane studije sa dozama od 1000 mg, 2000 mg, ili 3000 mg/dan, primenjenih u 2 podeljene doze, pri čemu je lečenje trajalo do 18 nedelja. U zbirnoj analizi, procenat pacijenata koji su postigli smanjenje parcijalnih napada u toku jedne nedelje od 50% ili više u odnosu na početnu vrednost, pri stabilnoj dozi leka (12/14 nedelja), iznosio je 27,7% kod pacijenata koji su primali 1000 mg, 31,6% kod pacijenata koji su primali 2000 mg i 41,3% kod pacijenata koji su primali 3000 mg levetiracetama, a 12,6% kod pacijenata na placebo.

Pedijatrijska populacija

Kod pedijatrijskih pacijenata (uzrasta od 4 do 16 godina), efikasnost levetiracetama utvrđena je u dvostruko slepoj, placebo kontrolisanoj studiji koja je obuhvatila 198 pacijenata lečenih 14 nedelja. U ovoj studiji su pacijenti primali fiksnu dozu levetiracetama od 60 mg/kg/dan (uz doziranje dva puta dnevno). Ukupno 44,6% pacijenata lečenih levetiracetamom i 19,6% pacijenata koji su dobijali placebo, imalo je 50% ili veće smanjenje broja parcijalnih napada nedeljno u odnosu na početnu vrednost. Uz nastavljeno, dugotrajno lečenje, 11,4% pacijenata nije imalo napade najmanje 6 meseci, a 7,2% je bilo bez napada najmanje 1 godinu.

Kod pedijatrijskih pacijenata (uzrasta od 1 meseca do 4 godine), efikasnost levetiracetama je utvrđena u dvostruko slepoj, placebo kontrolisanoj studiji, u kojoj je učestvovalo 116 pacijenata, a lečenje je trajalo 5 dana. U ovoj studiji, pacijentima je propisana dnevna doza oralnog rastvora od 20 mg/kg, 25 mg/kg, 40 mg/kg ili 50 mg/kg titrirana na osnovu uzrasta. U studiji su korišćene doze od 20 mg/kg dnevno koje su titrirane do 40 mg/kg kod odojčadi od 1 do 6 meseci, i doze od 25 mg/kg koje su titrirane do 50 mg/kg kod odojčadi i dece uzrasta od 6 meseci do 4 godine. Ukupna dnevna doza je primenjivana dva puta dnevno.

Za primarnu meru efikasnosti uzet je procenat osoba koje su pozitivno odgovorile na terapiju (procenat pacijenata sa smanjenjem $\geq 50\%$ prosečnih dnevnih parcijalnih napada u odnosu na početak), koji je ocenjivan uz pomoć slepog centralnog čitača korišćenjem 48-časovnog video EEG-a. Analiza efikasnosti je obuhvatila 109 pacijenata koji su imali najmanje 24-časovni video EEG na početku i u toku perioda evaluacije. Procenat osoba koje su odgovorile na terapiju iznosio je 43,6% pacijenata koji su primali levetiracetam, a 19,6% koji su primali placebo. Rezultati su bili usaglašeni u svim starosnim grupama. Uz nastavak dugotrajnog lečenja, 8,6% pacijenata nije imalo napade najmanje 6 meseci a 7,8% najmanje godinu dana.

U placebo kontrolisanim kliničkim ispitivanjima bilo je uključeno samo 35 odojčadi mlađe od 1 godine sa parcijalnim napadima. Među njima je samo 13 bilo mlađe od 6 meseci.

Monoterapija u lečenju parcijalnih napada sa ili bez sekundarne generalizacije kod pacijenata starijih od 16 godina sa novodijagnostikovanom epilepsijom

Efikasnost levetiracetama u monoterapiji utvrđivana je u dvostruko slepoj studiji paralelnih grupa, u kojoj je utvrđivana neinferiornost u odnosu na karbamazepin sa kontrolisanim oslobađanjem (CR), kod 576 pacijenata, uzrasta od 16 godina ili starijih, sa novo ili nedavno dijagnostikovanom epilepsijom. U studiju su uključivani samo pacijenti sa parcijalnim napadima koji se javljaju bez provociranja napada, ili samo sa generalizovanim tonično-kloničnim napadima. Pacijenti su randomizovani da primaju karbamazepin CR 400 - 1200 mg/dan, ili levetiracetam 1000 - 3000 mg/dan, a lečenje je trajalo do 121 nedelju u zavisnosti od odgovora.

Kod 73,0% pacijenata lečenih levetiracetamom i kod 72,8% pacijenata lečenih karbamazepinom CR postignut je period od 6 meseci bez napada; izračunata apsolutna razlika između dva oblika lečenja bila je

0,2% (95% CI: -7,8 8,2). Više od polovine ispitanika je bilo bez napada 12 meseci (56,6% ispitanika koji su primali levetiracetam i 58,5% ispitanika koji su primali karbamazepin CR).

U studiji koja odražava kliničku praksu, prateća antiepileptička terapija mogla je biti povučena kod ograničenog broja pacijenata koji su pokazali odgovor na dodatnu terapiju levetiracetamom (36 odraslih pacijenata od 69).

Dodatna terapija u lečenju miokloničnih napada kod odraslih i adolescenata starosti 12 godina i više sa juvenilnom miokloničnom epilepsijom

Efikasnost levetiracetama utvrđena je u dvostruko slijepoj, placebo kontrolisanoj studiji u trajanju od 16 nedjelja, kod pacijenata uzrasta 12 godina i starijih, koji su bolovali od idiopatske generalizovane epilepsije sa miokloničnim napadima kod različitih sindroma. Većina pacijenata je imala juvenilnu miokloničnu epilepsiju. U toj studiji primjenjivana je doza levetiracetama od 3000 mg/dan u 2 podeljene doze. Ukupno 58,3% pacijenata lečenih levetiracetamom, a 23,3% pacijenata koji su dobijali placebo, imalo je redukciju broja neželjnih miokloničnih napada od najmanje 50%. Uz nastavljeno dugoročno lečenje 28,6% pacijenata nije imalo mioklonične napade najmanje 6 meseci, a 21,0% nije imalo mioklonične napade najmanje 1 godinu.

Dodatna terapija u lečenju primarnih generalizovanih tonično-kloničnih napada kod odraslih i adolescenata od 12 godina i starijih, sa idiopatskom generalizovanom epilepsijom

Efikasnost levetiracetama je utvrđivana u 24-nedeljnoj dvostruko slepoj, placebo kontrolisanoj studiji koja je uključivala odrasle pacijente, adolescente i ograničen broj dece, koji su bolovali od idiopatske generalizovane epilepsije sa primarno generalizovanim tonično-kloničnim napadima (PGTC) kod različitih sindroma (juvenilna mioklonična epilepsija, juvenilna apsans epilepsija, infantilna apsans epilepsija, ili epilepsija sa grand mal napadima na provokaciju). U ovoj studiji doza levetiracetama je bila 3000 mg/dan za odrasle i adolescente, ili 60 mg/kg/dan za decu, primjenjivana u 2 podeljene doze.

Kod 72,2% pacijenata lečenih levetiracetamom i 45,2% pacijenata koji su primali placebo došlo je do smanjenja učestalosti PGTC napada nedeljno za 50% i više. Uz nastavljeno dugoročno lečenje, 47,4% pacijenata nije imalo tonično-klonične napade najmanje 6 meseci, a 31,5% najmanje 1 godinu.

5.2. Farmakokinetički podaci

Levetiracetam je veoma rastvorljiva i permeabilna supstancija. Farmakokinetički profil je linearan uz malu varijabilnost kod pojedinačnih ispitanika i među ispitanicima. Nakon ponovljene primene ne dolazi do promene klirensa. Nema dokaza o varijabilnosti kinetike u zavisnosti od pola, rase ili dnevnog ritma koja bi bila od značaja. Farmakokinetički profil kod zdravih dobrovoljaca i kod pacijenata sa epilepsijom je uporediv.

Zbog njegove potpune i linearne reapsorpcije može se predvideti nivo u plazmi nakon oralne doze levetiracetama izražene u mg/kg telesne mase. Stoga nije potrebno pratiti nivo levetiracetama u plazmi.

Značajna korelacija između pljuvačnih i koncentracija u plazmi je pokazana kod odraslih i dece (odnos koncentracija pljuvačka/plazma je u rasponu od 1 do 1,7 za oralni oblik tableta i posle 4 sata od uzimanja doze za oralni oblik rastvora).

Odrasli i adolescenti

Resorpcija: Levetiracetam se brzo resorbuje nakon oralne primene. Oralna apsolutna bioraspodivnost je gotovo 100%.

Maksimalna koncentracija u plazmi (C_{max}) postiže se 1,3 sata nakon doziranja. Ravnotežno stanje postiže se nakon dva dana režima doziranja od dva puta dnevno.

Maksimalne koncentracije (C_{max}) su najčešće 31 $\mu\text{g/mL}$ nakon jednokratne doze od 1000 mg, odnosno 43 $\mu\text{g/mL}$ nakon ponovljene doze od 1000 mg dva puta dnevno.

Stepen resorpcije ne zavisi od doze i ne menja se pod uticajem hrane.

Distribucija: Nema podataka o raspodeli u tkivima kod ljudi.

Levetiracetam i njegov primarni metabolit ne vezuju se u značajnoj meri za proteine plazme (<10 %). Volumen distribucije levetiracetama je oko 0,5 do 0,7 l/kg, vrednost koja je blizu ukupnog volumena vode u telu.

Biotransformacija: Levetiracetam se kod ljudi ne metaboliše u velikoj meri. Glavni metabolički put (24% doze) je enzimaska hidroliza acetamid-grupe. Stvaranje primarnog metabolita, ucb L057, se ne odvija posredovanjem izoformi jetrenih citohroma P₄₅₀. Hidroliza acetamid-grupe može se meriti u velikom broju tkiva, uključujući i krvne ćelije. Metabolit ucb L057 je farmakološki neaktivan.

Identifikovana su i dva manje prisutna metabolita. Jedan je dobijen hidroksilacijom pirolidonskog prstena (1,6% doze), a drugi otvaranjem pirolidonskog prstena (0,9% doze). Druge neutvrđene komponente čine samo 0,6% doze.

In vivo nije dokazana konverzija između enantiomera za levetiracetam i njegov primarni metabolit.

In vitro se pokazalo da levetiracetam i njegov primarni metabolit ne inhibiraju glavne izoforme humanog citohroma jetre P₄₅₀ (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 i 1A2), glukuronil transferazu (UGT1A1 i UGT1A6) niti delovanje epoksid-hidroksilaze. Uz to, levetiracetam ne utiče negativno na *in vitro* glukuronidaciju valproinske kiseline.

Na kulturi hepatocita čoveka levetiracetam nije imao uticaja na CYP1A2, SULT1E1 ili UGT1A1.

Levetiracetam je uzrokovao blagu indukciju enzima CYP2B6 i CYP3A4. *In vitro* i *in vivo* podaci o interakciji sa oralnim kontraceptivima, digoksinom i varfarinom ukazuju da se *in vivo* ne očekuje značajna indukcija enzima. . Zbog toga, interakcija leka levetiracetam sa drugim supstancama, i *obrnuto*, nije verovatna.

Eliminacija: Poluvreme eliminacije iz plazme kod odraslih je 7±1 sati i ne varira u zavisnosti od doze, načina primene ili ponovljene primene. Srednji ukupan klirens iz organizma je 0,96 mL/min/kg.

Glavni put izlučivanja je mokraćna, i na taj način se izluči oko 95% doze (oko 93% doze se izluči u roku od 48 sati). Putem fecesa se izlučuje samo 0,3% doze.

Kumulativno izlučivanje levetiracetama i njegovog primarnog metabolita putem mokraćne iznosi 66% odnosno 24% doze, tokom prvih 48 sati.

Bubrežni klirens levetiracetama je 0,6 mL/min/kg, a ucb L057 4,2mL/min/kg, što ukazuje na to da se levetiracetam izlučuje glomerularnom filtracijom nakon koje sledi tubularna reapsorpcija, a da se primarni metabolit pored glomerularne filtracije izlučuje i tubularnom sekrecijom. Eliminacija levetiracetama je u korelaciji sa klirensom kreatinina.

Stariji pacijenti

Kod starijih osoba se poluvreme eliminacije povećava za oko 40% (10 do 11 sati). To je povezano sa smanjenjem bubrežne funkcije u toj populaciji (videti poglavlje 4.2).

Oštećenje bubrega

Prividni telesni klirens levetiracetama i njegovog primarnog metabolita je u korelaciji sa klirensom kreatinina. Stoga se kod pacijenata sa umerenim i teškim oštećenjem bubrega preporučuje podešavanje dnevne doze održavanja levetiracetama u skladu sa klirensom kreatinina (videti poglavlje 4.2).

Kod odraslih ispitanika sa anurijom u poslednjem stadijumu bubrežne bolesti, poluvreme eliminacije je približno 25 sati tokom perioda između dijaliza odnosno 3.1 sat u periodu dijalize.

Frakcionalno uklanjanje levetiracetama je 51% tokom tipične 4-satne dijalize.

Oštećenje jetre

Kod ispitanika sa blagim i umerenim oštećenjem jetre nije zapažena značajna modifikacija klirensa levetiracetama. Klirens levetiracetama je kod većine ispitanika sa teškim oštećenjem jetre smanjen za preko 50 % zbog istovremenog oštećenja bubrega (videti poglavlje 4.2).

Pedijatrijska populacija

Deca (4 do 12 godina)

Nakon primene pojedinačne oralne doze (20 mg/kg) kod dece sa epilepsijom (6 do 12 godina), poluvreme eliminacije levetiracetama je 6,0 sati. Prividni klirens prilagođen telesnoj masi bio je oko 30% veći nego kod odraslih sa epilepsijom.

Nakon ponovljene primene oralne doze (20 do 60 mg/kg/dan) kod dece sa epilepsijom (4 do 12 godina), došlo je do brze resorpcije levetiracetama. Maksimalne koncentracije u plazmi primećene su 0,5 do 1,0 sat nakon doziranja. Maksimalne koncentracije u plazmi i površine ispod krive se linearno i dozno proporcionalno povećavaju. Poluvreme eliminacije je približno 5 sati. Prividni telesni klirens je 1,1 mL/min/kg.

Odojčad i deca (1 mesec do 4 godine)

Nakon primene pojedinačne doze (20 mg/kg) 100 mg/mL oralnog rastvora kod dece sa epilepsijom (1 mesec do 4 godine), došlo je do brze resorpcije levetiracetama, a maksimalne koncentracije u plazmi su izmerene približno 1 sat nakon doziranja. Farmakokinetički rezultati ukazuju na to da je poluvreme eliminacije kraće (5,3 h) nego kod odraslih (7,2 h), a prividni telesni klirens brži (1,5 mL/min/kg) nego kod odraslih (0,96 mL/min/kg).

U farmakokinetičkoj analizi ove populacije sprovedenoj kod pacijenata uzrasta od 1 meseca do 16 godina, telesna masa je bila u značajnoj korelaciji sa prividnim klirensom (klirens se uvećavao sa povećanjem telesne mase) i prividnim volumenom distribucije. Uzrast je imao uticaj na oba ova parametra. Ovaj efekat je primećen kod mlađe odojčadi, i povlačio se sa uzrastom, da bi postao skoro neprimetan sa 4 godine starosti.

U obe populacione farmakokinetičke analize, primećeno je oko 20% povećanja klirensa levetiracetama kada je primenjen istovremeno sa antiepilepticima koji indukuju enzime.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pretklinički podaci zasnovani na konvencionalnim studijama farmakološke bezbednosti, genotoksičnosti i kancerogenosti ne pokazuju posebnu opasnost za ljude.

Neželjena dejstva sa mogućim značajem za kliničku upotrebu koja nisu primećena za vreme kliničkih studija ali su viđena kod pacova i u manjoj meri kod miševa izloženih sličnim dozama kao i ljudi, bila su promene na jetri koje bi se mogle pokazati kao adaptivni odgovor, kao što je povećana masa i centrilobularna hipertrofija, masna infiltracija jetre i povišeni hepatički enzimi u plazmi.

Nisu primećena neželjena dejstva na plodnost ili reprodukciju mužjaka ili ženki pacova kod doza do 1800 mg/kg/dan (6 puta više od najveće preporučene doze za čoveka (*Maximum Recommended Human Dose*, MRHD) na mg/m² ili s obzirom na izloženost) kod roditelja i F1 generacije.

Dve studije embrio-fetalnog razvoja su sprovedene kod pacova primenom doza od 400, 1200 i 3600 mg/kg dnevno. Pri dozi od 3600 mg/kg dnevno u samo jednoj od dve studije došlo je do pojave blagog smanjenja telesne mase fetusa udruženog sa beznačajnim povećanjem varijacija manjih skeletalnih anomalija. Nije bilo uticaja na mortalitet embriona niti povećane incidence malformacija.

NOAEL (nivo pri kome nisu primećene neželjene reakcije) bio je 3600 mg/kg dnevno kod gravidnih ženki pacova (x 12 MRHD na osnovu mg/m²) i 1200 mg/kg dnevno kod fetusa.

Četiri studije embrio-fetalnog razvoja su sprovedene kod kunića primenom doza od 200, 600, 800, 1200 i 1800 mg/kg dnevno. Doza od 1800 mg/kg dnevno izazvala je toksičnost kod majki i smanjenu telesnu masu fetusa uz povećanu incidencu kardiovaskularnih/skeletalnih anomalija kod fetusa. NOAEL je iznosio <200 mg/kg dnevno kod majki i 200 mg/kg dnevno kod fetusa (jednako MRHD na osnovu mg/m²).

Studija peri- i post-natalnog razvoja je izvedena kod pacova primenom doza od 70, 350 i 1800 mg/kg dnevno. NOAEL je bio ≥1800mg/kg dnevno kod F0 ženki, kao i za preživljavanje, rast i razvoj F1 potomstva sve do prestanka dojenja (x 6 MRHD na osnovu mg/m²).

Studije na mladuncima pacova i pasa pokazuju da nije došlo do ispoljavanja neželjenih delovanja u odnosu na standarde u razvoju ili sazrevanju kod primene doza do 1800 mg/kg dnevno (x 6 – 17 MRHD na osnovu mg/m²).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Epilev, film tablete, 500mg:

Jezgro tablete: kukuruzni skrob; povidon; talk; silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni; magnezijum-stearat;

Film omotač: Opadry II 85F32004 Yellow: polivinil alkohol, delimično hidrogenizovan, titan-dioksid (E171), makrogol/PEG 3350, talk, gvožđe(III)-oksid, žuti (E172).

Epilev, film tablete, 1000mg:

Jezgro tablete: kukuruzni skrob; povidon; talk; silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni; magnezijum-stearat;

Film omotač: Opadry II 85F18422 White: polivinil alkohol, delimično hidrogenizovan, titan-dioksid (E171), makrogol/PEG 3350, talk.

6.2. Inkompatibilnost

Nije primjenljivo.

6.3. Rok upotrebe

3 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Ne zahtevaju se posebni uslovi čuvanja leka.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Epilev, film tablete, 60 x 500mg: 6 blistera (PVC/Alu) sa po 10 film tableta u kartonskoj kutiji.

Epilev, film tablete, 60 x 1000mg: 6 blistera (PVC/Alu) sa po 10 film tableta u kartonskoj kutiji.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Neupotrebjeni lek ili ostatak leka se uništava u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

PharmaSwiss d.o.o., Batajnički drum 5 A, Beograd, Srbija

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj prve dozvole za lek:

Epilev, film tablete, 60 x 500mg: 515-01-2751-10-001

Epilev, film tablete, 60 x 1000mg: 515-01-2752-10-001

Broj obnove dozvole za lek:

Epilev, film tablete, 60 x 500mg: 515-01-01030-16-001

Epilev, film tablete, 60 x 1000mg: 515-01-01031-16-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole:

Epilev, film tablete, 60 x 500mg: 16.08.2011. godine

Epilev, film tablete, 60 x 1000mg: 16.08.2011. godine

Datum posljednje obnove dozvole:

Epilev, film tablete, 60 x 500mg: 14.11.2016. godine

Epilev, film tablete, 60 x 1000mg: 14.11.2016. godine

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Avgust, 2016.