

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Δ

Levetiracetam HF, 250 mg, film tablete

Δ

Levetiracetam HF, 500 mg, film tablete

Δ

Levetiracetam HF, 750 mg, film tablete

Δ

Levetiracetam HF, 1000 mg, film tablete

INN: levetiracetam

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Levetiracetam HF, 250 mg, film tablete

Jedna film tableta sadrži 250 mg levetiracetama.

Levetiracetam HF, 500 mg, film tablete

Jedna film tableta sadrži 500 mg levetiracetama.

Levetiracetam HF, 750 mg, film tablete

Jedna film tableta sadrži 750 mg levetiracetama.

Levetiracetam HF, 1000 mg, film tablete

Jedna film tableta sadrži 1000 mg levetiracetama.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom:

Levetiracetam HF, 750 mg, film tablete: azo boja Sunset yellow lake (E110).

Za kompletnu listu svih pomoćnih supstanci videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Levetiracetam HF, 250 mg, film tablete

Plava, ovalna film tableta sa podeonom linijom sa jedne strane, dimenzija 12.9 x 6.1 mm.

Tableta se može podeliti na jednake doze.

Levetiracetam HF, 500 mg, film tablete

Žuta, ovalna film tableta sa podeonom linijom sa jedne strane, dimenzija 16.5 x 7.7 mm.

Tableta se može podeliti na jednake doze.

Levetiracetam HF, 750 mg, film tablete

Narandžasta, ovalna film tableta sa podeonom linijom sa jedne strane, dimenzija 18.8 x 8.9 mm.

Tableta se može podeliti na jednake doze.

Levetiracetam HF, 1000 mg, film tablete

Bela, ovalna film tableta sa podeonom linijom sa jedne strane, dimenzija 19.2 x 10.2 mm.
Tableta se može podeliti na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Levetiracetam HF je indikovano kao monoterapija u lečenju parcijalnih napada sa sekundarnom generalizacijom ili bez nje kod odraslih osoba i adolescenata starijih od 16 godina sa novodijagnostikovanom epilepsijom.

Lek Levetiracetam HF je indikovano kao dodatna terapija:

- u lečenju parcijalnih napada sa sekundarnom generalizacijom ili bez nje kod odraslih, adolescenata, dece i odojčadi starije od 1 meseca sa epilepsijom.
- u lečenju miokloničnih napada kod odraslih i adolescenata starijih od 12 godina sa juvenilnom miokloničnom epilepsijom.
- u lečenju primarno generalizovanih tonično-kloničnih napada kod odraslih i adolescenata starijih od 12 godina sa idiopatskom generalizovanom epilepsijom.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Parcijalni napadi

Preporučeno doziranje kod monoterapije (osobe starije od 16 godina) i dodatne terapije je isto; kako je navedeno u nastavku teksta.

Sve indikacije

Odrasli (stariji od 18 godina) i adolescenti (uzrasta od 12 do 17 godina) telesne mase 50 kg ili veće

Početna terapijska doza je 500 mg dva puta dnevno. Ova doza se može primeniti od prvog dana lečenja. Međutim, manja početna doza od 250 mg dva puta dnevno može biti propisana na osnovu procene lekara o smanjenju napada u odnosu na potencijalna neželjena dejstva. Doza se može povećati na 500 mg dva puta dnevno nakon dve nedelje.

U zavisnosti od kliničkog odgovora i podnošljivosti, dnevna doza se može povećavati do 1500 mg dva puta dnevno. Doza se može menjati tako da se povećava ili smanjuje za 250 mg ili 500 mg svake dve do četiri nedelje uz primenu leka dva puta dnevno.

Adolescenti (uzrasta od 12 do 17 godina) telesne mase manje od 50 kg i deca starija od 1 meseca

Lekar treba da propiše najprikladniji farmaceutski oblik, pakovanje i jačinu, prema telesnoj masi, uzrastu i dozi. Videti deo „Pedijatrijska populacija“ za informacije o prilagođavanju doziranja prema telesnoj masi.

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 na svake dve do četiri nedelje, uz primenu leka dva puta dnevno; 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 na svake dve nedelje, uz primenu leka dva puta dnevno; kod odojčadi (mlađe od 6 meseci): smanjenje doze ne sme biti veće od 7 mg/kg na svake dve nedelje, uz primenu leka dva puta dnevno).

Posebne grupe pacijenata

Stariji (65 godina i stariji)

Podešavanje doze je preporučeno kod starijih pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega (videti deo „Pacijenti sa oštećenom funkcijom bubrega’’).

Pacijenti sa oštećenom funkcijom bubrega

Dnevna doza se mora prilagoditi u zavisnosti od stanja funkcije bubrega.

Za odrasle pacijente izračunati dozu po priloženoj tabeli, datoj u nastavku. Da bi se koristila tabela doziranja, prethodno je potrebno kod pacijenta proceniti klirens kreatinina (CLcr) u mL/min. Klirens kreatinina (u mL/min) može se proceniti na osnovu određivanja vrednosti serumskog kreatinina (mg/dL) kod odraslih i adolescenata sa telesnom masom od 50 kg i većom, uz primenu sledeće formule:

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

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

$$\text{CLcr (mL/min/1,73 m}^2\text{)} = \frac{\text{CLcr (mL/min)}}{\text{BSA pacijenta (m}^2\text{)}} \times 1,73$$

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

Grupa	Klirens kreatinina (mL/min/1,73m ²)	Doza i učestalost primene
normalna	≥ 80	500-1500 mg dva puta dnevno
blaga	50-79	500-1000 mg dva puta dnevno
umerena	30-49	250-750 mg dva puta dnevno
teška	< 30	250-500 mg dva puta dnevno
Pacijenti sa bolešću bubrega u terminalnoj fazi koji su na dijalizi ⁽¹⁾	-	500-1000 mg jednom dnevno ⁽²⁾

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

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

Kod dece sa oštećenom funkcijom bubrega, dozu levetiracetama je potrebno prilagoditi u zavisnosti od funkcije bubrega jer je klirens levetiracetama povezan sa funkcijom bubrega. Ova preporuka je zasnovana na rezultatima studije sprovedene kod odraslih pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega.

Klirens kreatinina (u mL/min/1,73m²) se može proceniti na osnovu serumskog kreatinina (mg/dL), kod mladih adolescenata, dece i odojčadi, koristeći sledeću formulu (Schwartz-ova formula):

$$\text{CLcr (mL/min/1,73m}^2\text{)} = \frac{\text{Visina (cm) x ks}}{\text{Serumski kreatinin (mg/dL)}}$$

ks = 0,45 kod odojčadi rođenih u terminu, do 1 godine starosti;

ks = 0,55 kod dece mlađe od 13 godina starosti i adolescenata ženskog pola;

ks = 0,7 kod adolescenata muškog pola.

Prilagođavanje doziranja kod odojčadi, dece i adolescenata sa oštećenom funkcijom bubrega i telesnom masom manjom od 50 kg:

Grupa	Klirens kreatinina (mL/min/1,73m ²)	Doza i učestalost primene ⁽¹⁾	
		Odojčad od 1 do manje od 6 meseci	Odojčad od 6 do 23 meseca, deca i adolescenti sa telesnom masom manjom od 50 kg
normalna	≥ 80	7 do 21 mg/kg (0,07 do 0,21 mL/kg) dva puta dnevno	10 do 30 mg/kg (0,10 do 0,30 mL/kg) dva puta dnevno
blaga	50-79	7 do 14 mg/kg (0,07 do 0,14 mL/kg) dva puta dnevno	10 do 20 mg/kg (0,10 do 0,20 mL/kg) dva puta dnevno
umerena	30-49	3,5 do 10,5 mg/kg (0,035 do 0,105 mL/kg) dva puta dnevno	5 do 15 mg/kg (0,05 do 0,15 mL/kg) dva puta dnevno
teška	< 30	3,5 do 7 mg/kg (0,035 do 0,07 mL/kg) dva puta dnevno	5 do 10 mg/kg (0,05 do 0,10 mL/kg) dva puta dnevno
Pacijenti sa bolešću bubrega u terminalnoj fazi koji su na dijalizi	-	7 do 14 mg/kg (0,07 do 0,14 mL/kg) jednom dnevno ⁽²⁾⁽⁴⁾	10 do 20 mg/kg (0,10 do 0,20 mL/kg) jednom dnevno ⁽³⁾⁽⁵⁾

⁽¹⁾ Za doze manje od 250 mg, za doze koje nisu višestruko veće od 250 mg kada se preporučeno doziranje ne može postići uzimanjem većeg broja tableta i kod pacijenata koji ne mogu gutati tablete, treba koristiti levetiracetam oralni rastvor.

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

⁽³⁾ Prvog dana terapije 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).

Oštećena funkcija jetre

Nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije jetre. Kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre, klirens kreatinina može lažno pokazati niži stepen oštećenja bubrežne funkcije. Zato se preporučuje smanjenje dnevne doze održavanja za 50%, kada je klirens kreatinina <60 mL/min/1,73m².

Pedijatrijska populacija

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

Formulacija tablete nije prikladna za primenu kod odojčadi i dece mlađe od 6 godina. Oralni rastvor levetiracetama je poželjniji farmaceutski oblik za primenu kod ove populacije. Pored toga, dostupne jačine tableta nisu prikladne za inicijalnu terapiju kod dece telesne mase manje od 25 kg, za pacijente koji nisu u mogućnosti da progutaju tabletu ili za primenu doza manjih od 250 mg. U svim navedenim slučajevima treba koristiti oralni rastvor levetiracetama.

Monoterapija

Nije dokazana bezbednost i efikasnost primene levetiracetama kao monoterapije kod dece i adolescenata ispod 16 godina starosti.

Nema dostupnih podataka.

Adolescenti (uzrasta 16 i 17 godina) telesne mase 50 kg i više sa parcijalnim napadima sa sekundarnom generalizacijom ili bez nje i novodijagnostikovanom epilepsijom

Videti deo „Odrasli (stariji od 18 godina) i adolescenti (uzrasta od 12 do 17 godina) telesne mase 50 kg ili veće“ u tekstu iznad.

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

Levetiracetam, oralni rastvor, je prikladan farmaceutski oblik za primenu kod odojčadi i dece mlađe od 6 godina.

Za decu uzrasta 6 godina i više, oralni rastvor levetiracetama treba koristiti u slučaju primene doza manjih od 250 mg, doza koje nisu višestruko veće od 250 mg, odnosno kada preporučeno doziranje nije moguće postići uzimanjem većeg broja tableta ili za pacijente koji ne mogu da progutaju tablete.

Treba koristiti najmanju efektivnu dozu. Početna doza za dete ili adolescenta od 25 kg treba da bude 250 mg dva puta dnevno, a maksimalna doza je 750 mg dva puta dnevno.

Doziranje kod dece telesne mase od 50 kg ili veće je isto kao kod odraslih za sve indikacije.

Videti deo „Odrasli (stariji od 18 godina) i adolescenti (uzrasta od 12 do 17 godina) telesne mase 50 kg ili veće“ u tekstu iznad.

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

Oralni rastvor je formulacija koja se koristi kod odojčadi.

Način primene

Lek Levetiracetam HF, film tablete, se moraju uzimati oralno. Treba ih progutati sa dovoljnom količinom tečnosti i mogu se uzeti sa ili bez hrane. Nakon oralne primene može se javiti gorak ukus levetiracetama. Dnevna doza se primenjuje u dve jednake podeljene doze.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili druge derivate pirolidona ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Oštećena funkcija bubrega

Primena levetiracetama kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega može zahtevati prilagođavanje doze. Kod pacijenata koji imaju teško oštećenje funkcije jetre, potrebna je procena funkcije bubrega pre određivanja doze (*videti odeljak 4.2*).

Akutno oštećenje funkcije bubrega

Upotreba levetiracetama je veoma retko bila povezana sa akutnim oštećenjem funkcije bubrega, a može se pojaviti u rasponu od nekoliko dana do nekoliko meseci.

Krvna slika

Opisani su retki slučajevi smanjenog broja ćelija krvi (neutropenija, agranulocitoza, leukopenija, trombocitopenija i pancitopenija) koji su povezani sa primenom levetiracetama, obično na početku terapije. Kontrola broja ćelija krvi se preporučuje kod pacijenata sa slabošću, pireksijom, rekurentnim infekcijama i poremećajima koagulacije (*videti odeljak 4.8*).

Samoubistvo

Kod pacijenata lečenih antiepilepticima (uključujući i levetiracetam) prijavljeni su slučajevi samoubistva, pokušaja samoubistva, pojave suicidalnih ideja i ponašanja. Meta-analiza randomizovanih placebo kontrolisanih studija sa antiepilepticima je pokazala mali porast suicidalnih misli i ponašanja. Mehanizam nastanka ovih rizika nije poznat.

Iz ovog razloga je potrebno praćenje pacijenata i uočavanje eventualnih znakova depresije i/ili suicidalnih ideja i ponašanja i razmatranje adekvatnog lečenja. Pacijentima (i licima koji o njima brinu) savetovati da potraže lekarsku pomoć ukoliko primete znake depresije i/ili suicidalne ideje ili ponašanje.

Neuobičajena i agresivna ponašanja

Levetiracetam može izazvati psihotične simptome i poremećaje u ponašanju, uključujući iritabilnost i agresivnost. Pacijente koji su na terapiji levetiracetamom treba nadgledati zbog razvoja psihijatrijskih znakova, koji ukazuju na značajne promene u raspoloženju i/ili ličnosti. Ukoliko se primete takve promene u ponašanju, treba razmotriti prilagođavanje doze ili postepen prekid terapije. Ukoliko se razmatra prekid terapije, videti odeljak 4.2.

Pogoršanje napada

Kao i druge vrste antiepileptičkih lekova, levetiracetam retko može pogoršati učestalost i težinu napada. Ovaj paradoksalni efekat je uglavnom prijavljiv tokom prvog meseca nakon započinjanja terapije levetiracetamom ili povećanja doze, a bio je reverzibilan nakon prestanka terapije ili smanjenja doze. Potrebno je savetovati pacijentima da se odmah obrate lekaru u slučaju pogoršanja epileptičkih napada.

Smanjenje efikasnosti ili pogoršanje napada je, na primer, prijavljeno kod pacijenata sa epilepsijom povezanom sa mutacijom alfa podjedinice 8 (SCN8A) natrijum voltažnih kanala.

Produženje QT intervala na elektrokardiogramu

Tokom postmarketinškog praćenja, primećeni su retki slučajevi produženja QT intervala na EKG-u. Levetiracetam treba primenjivati sa oprezom kod pacijenata sa produženim QTc intervalom, kod pacijenata koji istovremeno uzimaju lekove koji utiču na QTc interval ili kod pacijenata sa već postojećim kardiološkim oboljenjem ili poremećajima elektrolita.

Pedijatrijska populacija

Tableta kao farmaceutski oblik nije prilagođena za upotrebu kod odojčadi i dece mlađe od 6 godina.

Dostupni podaci o primeni ovog leka kod dece nisu pokazali da on ima uticaja na njihov rast i pubertet. Ipak, dugotrajni efekti na sposobnost učenja, inteligenciju, rast, endokrinu funkciju, pubertet i reproduktivnu sposobnost kod dece ostaju nepoznati.

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom

Lek Levetiracetam HF, 750 mg, film tablete, sadrži azo boju Sunset yellow lake (E110), koja može izazvati alergijske reakcije.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Antiepileptici

Premarketinški podaci iz kliničkih studija sprovedenih kod odraslih ukazuju da levetiracetam nije imao uticaj na serumske koncentracije postojećih antiepileptika (fenitoin, karbamazepin, valproinska kiselina, fenobarbital, lamotrigin, gabapentin i primidon), kao i da ovi lekovi nisu imali uticaja na farmakokinetiku levetiracetama.

Ni kod odraslih, ni kod dece nije bilo klinički značajnih interakcija sa lekovima prilikom primene levetiracetama u dozi do 60 mg/kg/dan.

Retrospektivna procena farmakokinetičkih interakcija kod dece i adolescenata sa epilepsijom (uzrasta od 4 do 17 godina) je potvrdila da dodatna terapija oralno primenjenog levetiracetama nije uticala na ravnotežne serumske koncentracije istovremeno primenjenih karbamazepina i valproata. Ipak, podaci ukazuju da je klirens levetiracetama povećan za 20% kod dece prilikom primene antiepileptika koji indukuju enzime. Prilagođavanje doze nije potrebno.

Probenecid

Probenecid (500 mg četiri puta dnevno), blokator renalne tubularne sekrecije, inhibira renalni klirens primarnog metabolita levetiracetama, ali ne i samog levetiracetama. Ipak, koncentracija ovog 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.

Oralna kontraceptivna sredstva i druge farmakokinetičke interakcije

Levetiracetam u dozi od 1000 mg dnevno nije imao uticaj na farmakokinetiku oralnih kontraceptiva (etinil-estradiol i levonorgestrel); endokrini parametri (luteinizirajući hormon i progesteron) su bili nepromenjeni. Levetiracetam u dozi od 2000 mg dnevno nije imao uticaj na farmakokinetiku digoksina i varfarina; protrombinska vremena su bila nepromenjena. Istovremena primena sa digoksinom, oralnim kontraceptivima i varfarinom nije imala uticaj 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 nije imala uticaj na stepen resorpcije levetiracetama, ali je brzina resorpcije bila blago smanjena.

Nema dostupnih podataka o interakciji levetiracetama sa alkoholom.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u reproduktivnom periodu

Lekar treba da posavetuje žene koje su u reproduktivnom periodu. Kada žena planira trudnoću, treba razmotriti terapiju sa levetiracetamom. Kao i sa svim antiepilepticima, nagli prekid terapije levetiracetamom treba izbegavati jer ovo može dovesti do pojave probojnih konvulzija koje mogu imati ozbiljne posledice za ženu i njen plod. Poželjna je monoterapija kada god je to moguće, jer terapija sa više antiepileptika može biti povezana sa većim rizikom od nastanaka kongenitalnih malformacija nego u slučaju monoterapije, u zavisnosti od primenjenih antiepileptika.

Trudnoća

Veliki broj postmarketinških podataka ne ukazuje na povećan rizik od većih kongenitalnih malformacija kod trudnica koje su bile izložene monoterapiji levetiracetamom (više od 1800 žena, među kojima je kod više od 1500 izloženost levetiracetamu bila u toku prvog trimestra). Dostupni su samo ograničeni podaci o uticaju na neurološki razvoj dece izložene monoterapiji levetiracetamom tokom trudnoće (*in utero*). Međutim, trenutne epidemiološke studije (sprovedene na oko 100 dece) nisu pokazale povećan rizik od poremećaja ili kašnjenja u neurološkom razvoju.

Levetiracetam se može koristiti tokom trudnoće, ako se nakon detaljne procene smatra klinički neophodnim. U tim slučajevima se preporučuje najmanja efektivna doza.

Fiziološke promene u toku trudnoće mogu uticati na koncentraciju levetiracetama. U toku trudnoće je primećeno smanjenje koncentracije levetiracetama u plazmi. Ovo smanjenje koncentracije je izraženije tokom trećeg trimestra (do 60% u odnosu na početne koncentracije pre trudnoće). Ukoliko je trudnica na terapiji levetiracetamom, neophodan je adekvatan lekarski nadzor.

Dojenje

Levetiracetam se izlučuje u mleko dojilja. Zbog toga se dojenje ne preporučuje.

Ipak, ukoliko je terapija levetiracetamom neophodna u toku dojenja, treba razmotriti odnos koristi/rizika terapije uzimajući u obzir značaj dojenja.

Plodnost

U studijama na životinjama nije pokazano da levetiracetam ima uticaja na fertilitet (*videti odeljak 5.3*). Nema kliničkih podataka, stoga potencijalan rizik za ljude nije poznat.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Levetiracetam ima neznatan ili umeren uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Zbog mogućih individualnih razlika u osetljivosti pojedinaca, kod nekih pacijenata se može javiti somnolencija ili drugi simptomi povezani sa centralnim nervnim sistemom, posebno na početku terapije ili nakon povećanja doze. Zbog toga je kod ovih pacijenata preporučen oprez kada obavljaju poslove koji zahtevaju veštinu, kao što su vožnja automobila ili upravljanje mašinama. Pacijentima se savetuje da ne voze i ne koriste mašine dok se ne utvrdi da li lek negativno utiče na njihovu sposobnost da izvedu ovakve aktivnosti.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Najčešće prijavljene neželjene reakcije bile su nazofaringitis, somnolencija, glavobolja, umor i vrtoglavica. Profil neželjenih dejstava, prikazan ispod, zasniva se na analizi objedinjenih placebo kontrolisanih kliničkih ispitivanja svih indikacija, koje su sprovedene na 3416 pacijenata tretiranih levetiracetamom. Ovi podaci su dopunjeni upotrebom levetiracetama u odgovarajućim otvorenim produženim fazama studija, kao i postmarketinškim iskustvom. Bezbednosni profil levetiracetama je u osnovi sličan u svim starosnim grupama (odrasli i pedijatrijska populacija) i pri primeni u svim odobrenim indikacijama epilepsije.

Tabelarni prikaz neželjenih dejstava

Neželjena dejstva, zabeležena tokom kliničkih studija (odrasli, adolescenti, deca i odojčad starija od 1 meseca) i iz postmarketinškog iskustva, navedena su u sledećoj tabeli prema klasama sistema organa (MedDRA SOC) i prema učestalosti. Neželjena dejstva su navedena po opadajućoj ozbiljnosti i učestalost je definisana na sledeći način: veoma često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); retko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); veoma retko ($< 1/10000$).

<u>Klasifikacija sistema organa prema MedDRA -i</u>	<u>Kategorije učestalosti</u>				
	<u>Veoma često</u>	<u>Često</u>	<u>Povremeno</u>	<u>Retko</u>	<u>Veoma retko</u>
<u>Infekcije i infestacije</u>	Nazofaringitis			Infekcija	
<u>Poremećaji krvi i limfnog sistema</u>			Trombocitopenija, leukopenija	Pancitopenija, neutropenija, agranulocitoz a	
<u>Poremećaji imunskog sistema</u>				Reakcija na lek sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. <i>Drug reactions with eosinophilia and systemic symptoms-DRESS</i>), preosetljivost (uključujući angioedem i anafilaksu)	
<u>Poremećaji metabolizma i ishrane</u>		Anoreksija	Smanjenje telesne mase, povećanje telesne mase	Hiponatrijemija	
<u>Psihijatrijski poremećaji</u>		Depresija, odbojnost/agresivnost, anksioznost, insomnija, nervoza/iritabilnost	Pokušaj suicida, suicidalne ideje, psihotični poremećaj, neuobičajeno ponašanje,	Samobistvo, poremećaj ličnosti, poremećaj razmišljanja, delirijum	Opsesivno kompulzivni poremećaj*

			halucinacije, bes, stanje konfuzije, napadi panike, afektivna labilnost/promene raspoloženja, agitacija		
<u>Poremećaji nervnog sistema</u>	Somnolencija, glavobolja	Konvulzije, poremećaj ravnoteže, vrtoglavica, letargija, tremor	Amnezija, poremećaj pamćenja, poremećaj koordinacije/ataksija, parestezija, poremećaj pažnje	Horeoatetoz, diskinezija, hiperkinezija, poremećaj hoda, encefalopatija, pogoršanje napada, neuroleptički maligni sindrom*	
<u>Poremećaji oka</u>			Diplopija, zamućen vid		
<u>Poremećaji uha i labirinta</u>		Vertigo			
<u>Kardiološki poremećaji</u>				Produženi QT interval na EKG-u	
<u>Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji</u>		Kašalj			
<u>Gastrointestinalni poremećaji</u>		Bol u abdomenu, dijareja, dispepsija, povraćanje, mučnina		Pankreatitis	
<u>Hepatobilijarni poremećaji</u>			Poremećaj testova funkcije jetre	Oštećena funkcija jetre, hepatitis	
<u>Poremećaji bubrega i urinarnog sistema</u>				Akutno oštećenje funkcije bubrega	
<u>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</u>		Osip	Alopecija, ekcem, pruritus	Toksična epidermalna nekroliza, <i>Stevens-Johnson-ov</i> sindrom, erythema multiforme	
<u>Poremećaji mišićno-koštanog</u>			Mišićna slabost, mijalgija	Rabdomioliza i povišena kreatin-	

<u>sistema i vezivnog tkiva</u>				fosfokinaza u krvi*	
<u>Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene</u>		Astenija/umor			
<u>Povrede, trovanja i proceduralne komplikacije</u>			Povrede		

*Prevalencija je značajno viša u populaciji Japanaca u poređenju sa pacijentima koji nisu japanskog porekla.

**Tokom postmarketinškog praćenja prijavljeni su vrlo retki slučajevi razvoja opsesivno-kompulzivnih poremećaja (OKP), kod pacijenata sa istorijom OKP ili istorijom psihijatrijskih poremećaja.

Opis odabranih neželjenih dejstava

Rizik od anoreksije je veći kod istovremene primene levetiracetama i topiramata.

U nekoliko slučajeva alopecije, došlo je do oporavka nakon prekida terapije levetiracetamom.

U nekim slučajevima pancitopenije je zabeležena depresija koštane srži.

Slučajevi encefalopatije su se obično javljali na početku terapije (od nekoliko dana do nekoliko meseci) i bili su reverzibilni nakon prekida terapije.

Pedijatrijska populacija

Kod pacijenata uzrasta od 1 meseca do manje od 4 godine, ukupno 190 pacijenata je lečeno levetiracetamom u placebo kontrolisanoj studiji i otvorenoj produženoj fazi studije. Šezdeset (60) od ovih pacijenata je lečeno levetiracetamom u placebo kontrolisanim studijama. Kod pacijenata uzrasta od 4 do 16 godina, ukupno 645 pacijenata je lečeno levetiracetamom u placebo kontrolisanoj studiji i otvorenoj produženoj fazi studije. Dvesta trideset i tri (233) od tih pacijenata je lečeno levetiracetamom u placebo kontrolisanim studijama. Kod obe ove grupe pedijatrijskih pacijenata, podaci su dopunjeni postmarketinškim iskustvom primene levetiracetama.

Dodatno, 101 odojče mlađe od 12 meseci bilo je izloženo leku u ispitivanju bezbednosti primene nakon stavljanja leka u promet. Nisu utvrđena nova neželjena dejstva u vezi sa bezbednošću primene levetiracetama kod odojčadi mlađe od 12 meseci sa epilepsijom.

Profil neželjenih dejstava levetiracetama je uglavnom sličan u svim starosnim grupama i odobrenim indikacijama epilepsije. Rezultati praćenja bezbednosti kod pedijatrijskih pacijenata u placebo kontrolisanim kliničkim studijama bili su u skladu sa bezbednosnim profilom levetiracetama kod odraslih, osim promena u ponašanju i psihijatrijskim neželjenim dejstvima koja su češća kod dece nego kod odraslih. Kod dece i adolescenata uzrasta od 4 do 16 godina, povraćanje (vrlo često, 11,2%), agitacija (često, 3,4%), promene raspoloženja (često, 2,1%), afektivna labilnost (često, 1,7%), agresija (često, 8,2%), poremećaj ponašanja (često, 5,6%) i letargija (često, 3,9%) su prijavljeni češće nego u drugim starosnim grupama ili u ukupnom bezbednosnom profilu. Kod odojčadi i dece uzrasta od 1 meseca do manje od 4 godine, razdražljivost (veoma često, 11,7%) i poremećaj koordinacije (često, 3,3%) su prijavljeni češće nego u drugim starosnim grupama ili u ukupnom bezbednosnom profilu.

Dvostruko-slepa, placebo kontrolisana studija sa neinferiornim dizajnom, sprovedena je sa ciljem procene kognitivnih i neuropsiholoških uticaja levetiracetama kod dece uzrasta od 4 do 16 godina sa parcijalnim napadima. Zaključeno je da se levetiracetam ne razlikuje (nije inferioran) od placeba po uticaju na izmenu skora *Liter-R Attention and Memory, Memory Screen composite score* kod ispitanika u studiji. Rezultati ispitivanja ponašanja i emocionalnog funkcionisanja su ukazali da je bilo pogoršanja u grupi pacijenata koja je dobijala levetiracetam sa javljanjem agresivnog ponašanja, mereno na standardizovan i sistematičan način koristeći validiran instrument (*CBCL-Achenbach Child Behavior Checklist*). Ipak, pacijenti koji su uzimali levetiracetam u dužem vremenskom periodu u dugotrajnoj otvorenoj studiji praćenja, u proseku, nisu imali pogoršanje u ponašanju i emocionalnom funkcionisanju; posebno nije bilo pogoršanja u agresivnom ponašanju u odnosu na osnovno merenje.

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

Kod predoziranja levetiracetamom zabeleženi su somnolencija, agitacija, agresivnost, snižen nivo svesti, respiratorna depresija i koma.

Terapija

Posle akutnog predoziranja, potrebno je uraditi lavažu želuca ili indukovati povraćanje. Nema specifičnog antidota za levetiracetam. Terapija predoziranja je simptomatska i može uključiti 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 pirolidona (S-enantiomer α -etil-2-okso-1-pirolidin acetamida), hemijski različit od postojećih antiepileptičkih aktivnih supstanci.

Mehanizam dejstva

Mehanizam dejstva levetiracetama još uvek nije potpuno objašnjen. *In vitro* i *in vivo* eksperimenti su pokazali da levetiracetam ne menja osnovne karakteristike ćelije i normalnu neurotransmisiju.

In vitro ispitivanja pokazuju da levetiracetam utiče na intraneuronske nivoe Ca^{2+} delimičnom inhibicijom N-tipa protoka Ca^{2+} i smanjenjem oslobađanja Ca^{2+} iz intraneuronskih depoa. Dodatno, on parcijalno reverzibilno utiče na redukciju struja koje regulišu GABA i glicin-posredovane protoke, indukovane cinkom i β -karbolinima. Osim toga, *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 vezikula i egzocitozu neurotransmitera. Levetiracetam i srodni analozi pokazuju različit afinitet vezivanja za protein 2A u sinaptičkoj vezikuli, što je u korelaciji sa jačinom njihove antikonvulzivne zaštite na audiogenim 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 efekti

Levetiracetam pruža zaštitu od parcijalnih i primarno generalizovanih napada, bez prokonvulzivnog dejstva, kod velikog broja životinjskih modela. Primarni metabolit je neaktivan. Kod ljudi je njegova aktivnost i kod parcijalnih i generalizovanih epileptičkih stanja (epileptiformno pražnjenje/fotoparoksizmalni odgovor) potvrdila da levetiracetam ima farmakološki profil širokog spektra.

Klinička efikasnost i bezbednost

Dodatna terapija u lečenju parcijalnih napada sa sekundarnom generalizacijom ili bez nje kod odraslih, adolescenata, dece i odojčadi iznad 1 meseca starosti sa epilepsijom.

Kod odraslih je efikasnost levetiracetama dokazana u 3 dvostruko slepe, placebo kontrolisane studije sa 1000 mg, 2000 mg ili 3000 mg/dan, primenjenih u dve podeljene doze, pri čemu je lečenje trajalo do 18 nedelja. U analizi udruženih podataka, 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 u trajanju od 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 manje od 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 starosti. U studiji su korišćene doze od 20 mg/kg dnevno koje su titrirane do 40 mg/kg kod odojčadi od 1 meseca do manje od 6 meseci, i doze od 25 mg/kg koje su titrirane do 50 mg/kg kod odojčadi i dece uzrasta od 6 meseci do manje od 4 godine. Ukupna dnevna doza je primenjivana dva puta dnevno.

Za primarnu meru efikasnosti uzet je procenat osoba sa pozitivnim odgovorom na terapiju (procenat pacijenata kod kojih je prosečna dnevna učestalost napada smanjena za $\geq 50\%$ u odnosu na početnu vrednost), određena središnjim pregledavanjem 48-časovnog video EEG-a od strane ocenjivača koji nije znao koji pacijent je dobijao placebo, a koji lek. Analiza efikasnosti je obuhvatila 109 pacijenata kod kojih je napravljen najmanje 24-časovni video EEG na početku i na kraju 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 konzistentni u svim starosnim grupama. Uz nastavljeno dugoročno lečenje 8,6% pacijenata nije imalo napade najmanje 6 meseci, a 7,8% najmanje godinu dana.

U placebo kontrolisanim kliničkim ispitivanjima levetiracetamu je bilo izloženo ukupno 35 odojčadi uzrasta manje od 1 godine sa parcijalnim napadima, od čega je samo 13 bilo mlade od 6 meseci.

Monoterapija u lečenju parcijalnih napada sa sekundarnom generalizacijom ili bez nje 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 novodijagnostikovanom ili nedavno dijagnostikovanom epilepsijom. U studiju su uključivani samo pacijenti sa neizazvanim parcijalnim napadima, 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 prekinuta 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 iznad 12 godina starosti sa juvenilnom miokloničnom epilepsijom

Efikasnost levetiracetama utvrđena je u dvostruko slepoj, placebo kontrolisanoj studiji u trajanju od 16 nedelja, kod pacijenata uzrasta 12 godina i starijih, koji su bolovali od idiopatske generalizovane epilepsije sa miokloničnim napadima u okviru različitih sindroma. Većina pacijenata je imala juvenilnu miokloničnu epilepsiju. U toj studiji primenjivana 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 smanjenje broja nedeljnih 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 primarno generalizovanih tonično-kloničnih napada kod odraslih i adolescenata starijih od 12 godina sa idiopatskom generalizovanom epilepsijom

Efikasnost levetiracetama je utvrđena 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, dečija apsans epilepsija ili epilepsija sa *grand mal* napadima pri buđenju). U ovoj studiji doza levetiracetama je bila 3000 mg/dan za odrasle i adolescente, ili 60 mg/kg/dan za decu, primenjivana 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% ili više. Uz nastavljeno dugoročno lečenje, 47,4% pacijenata nije imalo tonično-klonične napade najmanje 6 meseci, 31,5% najmanje 1 godinu.

5.2. Farmakokinetički podaci

Levetiracetam je veoma rastvorljiva i permeabilna supstanca. 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 resorpcije može se predvideti nivo u plazmi nakon oralne doze levetiracetama izražene u mg/kg telesne mase. Zato nije potrebno pratiti nivo levetiracetama u plazmi. Dokazano je da postoji značajna korelacija između koncentracija u pljuvački i u plazmi kod odraslih i kod dece (odnos koncentracija u pljuvački/koncentracija u plazmi varira od 1 do 1,7 kod oralne primene tableta i posle 4 sata nakon uzimanja oralnog rastvora).

Odrasli i adolescenti

Resorpcija

Levetiracetam se brzo resorbuje nakon oralne primene. Oralna apsolutna bioraspoloživost je skoro 100%. Maksimalne koncentracije u plazmi (C_{max}) postižu 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 mikrogram/mL nakon jednokratne doze od 1000 mg, odnosno 43 mikrograma/mL nakon ponovljene doze od 1000 mg dva puta dnevno. Step en resorpcije ne zavisi od doze i ne menja se u zavisnosti od hrane.

Distribucija

Nema dostupnih podataka o distribuciji levetiracetama u tkivima kod ljudi. Ni levetiracetam ni njegov primarni metabolit se ne vezuju značajno za proteine plazme (<10%). Volumen distribucije levetiracetama je približno 0,5 do 0,7 L/kg, vrednosti koja je blizu ukupnog volumena vode u telu.

Biotransformacija

Levetiracetam se kod ljudi ne metaboliše u velikoj meri. Glavni metabolički put (24% doze) je enzimska hidroliza acetamidne grupe. Stvaranje primarnog metabolita, ucb L057, se ne odvija posredovanjem izoformi jetrinih enzima citohroma P450. Hidroliza acetamidne grupe može se meriti u velikom broju tkiva, uključujući i krvne ćelije. Metabolit ucb L057 je farmakološki neaktivan. Identifikovana su i dva manje zastupljena metabolita. Jedan je dobijen hidrosilacijom 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, kao ni za njegov primarni metabolit.

In vitro je dokazano da levetiracetam i njegov primarni metabolit ne inhibiraju aktivnost izoformi glavnog jetrinog enzima citohroma P450 (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 i 1A2), glukuronil-transferaze (UGT1A1 i UGT1A6) i epoksid-hidroksilaze. Pored toga, levetiracetam *in vitro* ne utiče na glukoronidaciju valproinske kiseline.

Na kulturi humanih hepatocita, levetiracetam nije imao ili je imao vrlo mali uticaj na CYP1A2, SULT1E1 ili UGT1A1. Lev etiracetam je uzrokovao blagu indukciju enzima CYP2B6 i CYP3A4. *In vitro* i *in vivo* podaci o interakcijama sa oralnim kontraceptivima, digoksinom i varfarinom ukazuju da ne treba očekivati značajnu indukciju enzima *in vivo*. Iz tog razloga, interakcije levetiracetama sa drugim supstancama, i obratno, su malo verovatne.

Eliminacija

Poluvremene eliminacije iz plazme kod odraslih je 7 ± 1 sati i ne varira u zavisnosti od doze, načina primene ili ponovljene primene. Srednji ukupni klirens je 0,96 mL/min/kg. Glavni put eliminacije je preko bubrega urinom, 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 mokraće iznosi 66%, odnosno 24% doze tokom prvih 48 sati. Renalni klirens levetiracetama je 0,6 mL/min/kg, a ucb L057 4,2 mL/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 aktivnom tubularnom sekrecijom. Eliminacija levetiracetama je u korelaciji sa klirensom kreatinina.

Stariji

Kod starijih, poluvreme eliminacije je produženo za oko 40% (10 do 11 sati). Ovo je povezano sa smanjenjem bubrežne funkcije kod ove populacije (*videti odeljak 4.2*).

Oštećena funkcija bubrega

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

Kod odraslih pacijenata u terminalnoj fazi bubrežne bolesti sa anurijom, poluvreme eliminacije je bilo približno 25 sati u periodu između dijaliza, odnosno 3,1 sat u toku dijalize.

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

Oštećena funkcija jetre

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

Pedijatrijska populacija

Deca (uzrasta od 4 do 12 godina)

Nakon primene pojedinačne oralne doze (20 mg/kg) kod dece sa epilepsijom (uzrasta od 6 do 12 godina), poluvreme eliminacije levetiracetama je bilo 6,0 sati. Prividni klirens u odnosu na telesnu masu je oko 30% veći nego kod odraslih osoba sa epilepsijom.

Nakon ponovljene primene oralne doze (20 do 60 mg/kg/dan) kod dece sa epilepsijom (uzrasta od 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 klirens iz organizma je 1,1 mL/min/kg.

Odojčad i deca (uzrasta od 1 mesec do 4 godine)

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

U farmakokinetičkoj analizi urađenoj kod dece uzrasta od 1 meseca do 16 godina, telesna masa je bila u značajnoj korelaciji sa prividnim klirensom (klirens se uvećavao sa porastom 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 zanemarljiv oko 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

Preklinički podaci zasnovani na konvencionalnim studijama farmakološke bezbednosti, genotoksičnosti i karcinogenosti ne ukazuju na posebnu opasnost za primenu kod ljudi.

Neželjena dejstva, sa mogućim značajem za kliničku primenu, koja nisu primećena za vreme kliničkih studija, ali su uočena kod pacova, i u manjoj meri, kod miševa izloženih sličnim dozama kao i ljudi bila su: promene na jetri što ukazuje na adaptivan odgovor, kao što je povećana težina i hipertrofija centralnog reznja, masna infiltracija i povišena vrednost enzima jetre u plazmi.

Ispitivanja na pacovima su pokazala da nema uočenih neželjenih dejstava na fertilitet ili reprodukciju muških i ženskih roditelja i potomaka prve generacije u dozama do 1800 mg/kg/dan (x 6 MRHD na osnovu mg/m²).

Dve studije embrio-fetalnog razvoja su sprovedene kod pacova primenom doza od 400, 1200 i 3600 mg/kg/dan. Pri dozi od 3600 mg/kg dnevno u samo jednoj od dve studije došlo je do pojave blagog smanjenja telesne mase fetusa udruženog sa neznatnim povećanjem varijacija manjih skeletnih anomalija. Nije bilo uticaja na mortalitet embriona niti povećane incidencije malformacija. NOAEL (*No Observed Adverse Effect Level*, 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 zečeva 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 incidenciju kardiovaskularnih i skeletnih 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 sprovedena kod pacova primenom doza od 70, 350 i 1800 mg/kg dnevno. NOAEL je bio ≥1800 mg/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).

Neonatalne i juvenilne studije na pacovima i psima pokazuju da nije došlo do ispoljavanja neželjenih dejstava 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

Levetiracetam HF, 250 mg, film tablete

Jezgro:

- Krosopovidon (tip B) (E1202)
- Povidon K30
- Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni (E551)
- Magnezijum-stearat (E470b).

Film:

- Hipromeloza (E464)
- Makrogol 400 (E1521)
- Titan-dioksid (E171)
- Talk (E553b)
- Indigo carmine aluminium lake (E132).

Levetiracetam HF, 500 mg, film tablete

Jezgro:

- Krosповidon (tip B) (E1202)
- Povidon K30
- Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni (E551)
- Magnezijum-stearat (E470b).

Film:

- Hipromeloza (E464)
- Makrogol 400 (E1521)
- Titan-dioksid (E171)
- Talk (E553b)
- Gvožđe(III)-oksid, žuti (E172).

Levetiracetam HF, 750 mg, film tablete

Jezero:

- Krosповidon (tip B) (E1202)
- Povidon K30
- Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni (E551)
- Magnezijum-stearat (E470b).

Film:

- Hipromeloza (E464)
- Makrogol 400 (E1521)
- Titan-dioksid (E171)
- Talk (E553b)
- Sunset yellow lake (E110)
- Gvožđe(III)-oksid, crveni (E172).

Levetiracetam HF, 1000 mg, film tablete

Jezero:

- Krosповidon (tip B) (E1202)
- Povidon K30
- Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni (E551)
- Magnezijum-stearat (E470b).

Film:

- Hipromeloza (E464)
- Makrogol 400 (E1521)
- Titan-dioksid (E171)
- Talk (E553b).

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

36 meseci.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Levetiracetam HF, 250 mg, film tablete

Unutrašnje pakovanje je PVC-PE-PVDC/Aluminijum blister koji sadrži 10 film tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži 6 blistera po 10 film tableta, ukupno 60 film tableta i Uputstvo za lek.

Levetiracetam HF, 500 mg, film tablete

Unutrašnje pakovanje je PVC-PE-PVDC/Aluminijum blister koji sadrži 10 film tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži 6 blistera po 10 film tableta, ukupno 60 film tableta i Uputstvo za lek.

Levetiracetam HF, 750 mg, film tablete

Unutrašnje pakovanje je PVC-PE-PVDC/Aluminijum blister koji sadrži 10 film tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži 6 blistera po 10 film tableta, ukupno 60 film tableta i Uputstvo za lek.

Levetiracetam HF, 1000 mg, film tablete

Unutrašnje pakovanje je PVC-PE-PVDC/Aluminijum blister koji sadrži 10 film tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži 6 blistera po 10 film tableta, ukupno 60 film tableta i Uputstvo za lek.

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

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

HEMOFARM AD VRŠAC

Beogradski put bb, Vršac

Republika Srbija

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

Levetiracetam HF, 250 mg, film tablete: 515-01-00299-21-002

Levetiracetam HF, 500 mg, film tablete: 515-01-00300-21-002

Levetiracetam HF, 750 mg, film tablete: 515-01-00301-21-002

Levetiracetam HF, 1000 mg, film tablete: 515-01-00302-21-002

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

Levetiracetam HF, 250 mg, film tablete: 19.07.2023.

Levetiracetam HF, 500 mg, film tablete: 19.07.2023.

Levetiracetam HF, 750 mg, film tablete: 19.07.2023.

Levetiracetam HF, 1000 mg, film tablete: 19.07.2023.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Jul, 2023.