

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

### 1. IME LEKA

Δ

QUETRA 1000, 1000 mg, film tablete

INN: levetiracetam

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna film tableta sadrži 1000 mg levetiracetama.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Bela, ovalna film tableta, sa podeonom linijom na jednoj strani.

Tableta se može podeliti na jednake doze.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Lek QUETRA 1000 je indikovano kao monoterapija u lečenju parcijalnih iznenadnih napada sa ili bez sekundarne generalizacije kod odraslih i adolescenata starijih od 16 godina sa novodijagnostikovanom epilepsijom.

Lek QUETRA 1000 je indikovano kao dodatna terapija:

- u lečenju parcijalnih iznenadnih napada sa ili bez sekundarne generalizacije 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

*Monoterapija za odrasle i adolescente starije od 16 godina*

Preporučena početna doza je 250 mg dva puta dnevno koju posle dve nedelje treba povećati do inicijalne terapijske doze od 500 mg dva puta dnevno. Doza može biti dalje povećana za 250 mg dva puta dnevno svake dve nedelje u zavisnosti od kliničkog odgovora. Maksimalna doza je 1500 mg dva puta dnevno.

*Dodatna terapija za odrasle (starosti  $\geq 18$  godina) i adolescente (uzrasta 12 do 17 godina) telesne mase 50 kg ili više*

Inicijalna terapijska doza je 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 za 500 mg dva puta dnevno svake dve do četiri nedelje.

### Prekid terapije

Ukoliko je potrebna obustava terapije levetiracetamom, preporučuje se postepen prekid (npr. kod odraslih i adolescenata telesne mase veće od 50 kg: smanjenja za 500 mg dva puta dnevno svake dve do četiri nedelje; kod odojčadi starije od 6 meseci, dece i adolescenata telesne mase manje od 50 kg: smanjenje doze ne bi trebalo da bude veće od 10 mg/kg dva puta dnevno svake dve nedelje; kod odojčadi (mlađe od 6 meseci): smanjenje doze ne bi trebalo da bude veće od 7 mg/kg dva puta dnevno svake dve nedelje).

### Posebne populacije

#### *Stariji pacijenti (starosti 65 godina i više)*

Preporučuje se prilagođavanje doze kod starijih pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega (videti u nastavku "Oštećenje funkcije bubrega").

#### *Oštećenje funkcije bubrega*

Dnevna doza mora biti individuano prilagođena u zavisnosti od funkcije bubrega.

Za odrasle pacijente prilagoditi dozu kao što je prikazano u tabeli u nastavku. Da bi se koristila ova tabela doziranja, potrebna je procena klirensa kreatinina pacijenta ( $CL_{cr}$ ) u mL/min. Vrednost  $CL_{cr}$  u mL/min može se proceniti na osnovu određivanja vrednosti serumskog kreatinina (mg/dL), za odrasle i adolescente telesne mase 50 kg ili više, pomoću sledeće formule:

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

Zatim se  $CL_{cr}$  prilagođava u odnosu na telesnu površinu (engl. *body surface area* - BSA) na sledeći način:

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

Prilagođavanje doziranja za odrasle i adolescente sa oštećenom renalnom funkcijom čija je telesna masa veća od 50 kg:

Grupa	Klirens kreatinina (mL/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Doza i učestalost
Normalna funkcija bubrega	≥ 80	500 do 1500 mg dva puta dnevno
Blago oštećenje	50 - 79	500 do 1000 mg dva puta dnevno
Umereno oštećenje	30 - 49	250 do 750 mg dva puta dnevno
Teško oštećenje	< 30	250 do 500 mg dva puta dnevno
Pacijenti u krajnjem stadijumu bolesti bubrega - na dijalizi <sup>(1)</sup>	-	500 do 1000 mg jednom dnevno <sup>(2)</sup>

<sup>(1)</sup> Prvog dana lečenja levetiracetamom preporučuje se udarna doza od 750 mg.

<sup>(2)</sup> Nakon dijalize, preporučuje se dodatna doza od 250 do 500 mg.

Kod dece sa oštećenjem funkcije bubrega, dozu levetiracetama potrebno je prilagoditi na osnovu renalne funkcije, jer je klirens levetiracetama povezan sa funkcijom bubrega. Ova preporuka se zasniva na studiji sprovedenoj sa odraslim pacijentima sa oštećenom funkcijom bubrega.

Vrednost  $CL_{cr}$  u mL/min/1,73 m<sup>2</sup> može se proceniti na osnovu određivanja vrednosti serumskog kreatinina (mg/dL), kod mladih adolescenata, dece i odojčadi, koristeći sledeću formulu (*Schwartz* formula):

$$CL_{cr} \text{ (mL/min/1,73 m}^2\text{)} = \frac{\text{Visina (cm)} \times k_s}{\text{serumski kreatinin (mg/dL)}}$$

gde je  $ks = 0,45$  kod odojčadi rođene u terminu, uzrasta do 1 godine;  $ks = 0,55$  kod dece mlađe od 13 godina i adolescenata ženskog pola;  $ks = 0,7$  kod adolescenata muškog pola.

Prilagođavanje doziranja za odojčad, decu i adolescente telesne mase manje od 50 kg sa oštećenom renalnom funkcijom:

Grupa	Klirens kreatinina (mL/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Doza i učestalost <sup>(1)</sup>	
		Odojčad uzrasta od 1 do manje od 6 meseci	Odojčad uzrasta od 6 do 23 meseca, deca i adolescenti telesne mase manje od 50 kg
Normalna funkcija bubrega	≥ 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
Blago oštećenje funkcije bubrega	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
Umereno oštećenje funkcije bubrega	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
Teško oštećenje funkcije bubrega	< 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 u krajnjem stadijumu bolesti bubrega - na dijalizi <sup>(1)</sup>	--	7 do 14 mg/kg (0,07 do 0,14 mL/kg) jednom dnevno <sup>(2)(4)</sup>	10 do 20 mg/kg (0,10 do 0,20 mL/kg) jednom dnevno <sup>(3)(5)</sup>

<sup>(1)</sup> Za doze manje od 125 mg, za doze koje nisu deljive sa 125 mg tj. kada se preporučeno doziranje ne može postići uzimanjem većeg broja tableta, kao i za pacijente koji nisu u mogućnosti da progutaju tablete treba koristiti levetiracetam oralni rastvor dostupan na tržištu.

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

<sup>(3)</sup> Prvog dana lečenja levetiracetamom preporučuje se udarna doza od 15 mg/kg (0,15 mL/kg).

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

<sup>(5)</sup> Nakon dijalize, preporučuje se dodatna doza od 5 do 10 mg/kg (0,05 do 0,10 mL/kg).

#### *Oštećenje funkcije jetre*

Prilagođavanje doze nije potrebno kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije jetre. Kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre, klirens kreatinina može lažno pokazati niži stepen bubrežne insuficijencije. Zato se preporučuje smanjenje dnevne doze održavanja za 50% kada je klirens kreatinina <60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>.

#### Pedijatrijska populacija

Lekar treba da propiše najprikladniji farmaceutski oblik, pakovanje i jačinu u skladu sa uzrastom, telesnom masom i dozom.

Formulacija tablete nije prilagođena za upotrebu kod odojčadi i dece uzrasta ispod 6 godina. Levetiracetam oralni rastvor je poželjniji farmaceutski oblik za primenu kod ove populacije. Pored toga, dostupne jačine tableta nisu prikladne za početak lečenja dece telesne mase manje od 25 kg, za pacijente koji nisu u mogućnosti da progutaju tablete ili za primenu doza manjih od 125 mg. U svim gore navedenim slučajevima treba koristiti levetiracetam oralni rastvor dostupan na tržištu.

### Monoterapija

Bezbednost i efikasnost levetiracetama kao monoterapije kod dece i adolescenata mlađih od 16 godina nije još ustanovljena. Nema dostupnih podataka.

*Dodatna terapija kod odojčadi uzrasta od 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 poželjan farmaceutski oblik za upotrebu kod odojčadi i dece uzrasta ispod 6 godina.

Kod dece uzrasta 6 godina i više, levetiracetam oralni rastvor treba koristiti za doze manje od 125 mg, za doze koje nisu deljive sa 125 mg tj. kada se preporučena doza ne može postići uzimanjem većeg broja tableta, kao i za pacijente koji nisu u mogućnosti da progutaju tablete.

Treba primenjivati najmanju efektivnu dozu. Početna doza za dete ili adolescenta telesne mase 25 kg treba da bude 250 mg dva puta na dan, a maksimalna doza je 750 mg dva puta na dan.

Doziranje kod dece telesne mase 50 kg ili veće je isto kao za odrasle.

*Dodatna terapija za odojčad uzrasta od 1 meseca do manje od 6 meseci*

Oralni rastvor je farmaceutski oblik koji se koristi kod odojčadi.

### Način primene

Film tablete se moraju uzimati oralno, progutati sa dovoljnom količinom tečnosti i mogu se uzimati uz obrok ili nezavisno od njega. Nakon oralne primene može se osetiti gorak ukus levetiracetama. Dnevna doza se primenjuje podeljena u dve jednake 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**

#### Oštećenje funkcije bubrega

Primena levetiracetama kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega može zahtevati prilagođavanje doze. Kod pacijenata sa teško oštećenom funkcijom jetre preporučuje se procena funkcije bubrega pre određivanja doze (videti odeljak 4.2).

#### Akutno oštećenje bubrega

Primena levetiracetama je vrlo retko povezana sa akutnim oštećenjem bubrega, koje se može pojaviti u periodu od nekoliko dana do nekoliko meseci od početka primene.

#### Krvna slika

Opisani su retki slučajevi smanjenog broja krvnih ćelija (neutropenija, agranulocitoza, leukopenija, trombocitopenija i pancitopenija) povezani sa primenom levetiracetama, obično na početku terapije. Savetuje se kontrola kompletne krvne slike kod pacijenata koji imaju izraženu slabost, povišenu telesnu temperaturu, rekurentne infekcije ili poremećaje koagulacije (videti odeljak 4.8).

#### Samoubistvo

Samoubistvo, pokušaj samoubistva, suicidalne ideje i ponašanje prijavljeni su kod pacijenata lečenih antiepilepticima (uključujući levetiracetam). Meta-analiza randomiziranih placebo kontrolisanih ispitivanja antiepileptika pokazala je malo povećanje rizika od suicidalnih misli i ponašanja. Mehanizam ovog rizika nije poznat.

Stoga pacijente treba nadgledati zbog znakova depresije i/ili suicidalnih ideja i ponašanja, i razmotriti odgovarajuće lečenje. Pacijente (i staratelje pacijenata) treba savetovati da potraže savet lekara ukoliko se pojave znakovi depresije i/ili suicidalnih ideja ili ponašanja.

### Neuobičajena i agresivna ponašanja

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

### Pedijatrijska populacija

Formulacija tablete nije prilagođena za upotrebu kod odojčadi i dece uzrasta ispod 6 godina.

Dostupni podaci o primeni levetiracetama kod dece nisu ukazali na uticaj na rast i pubertet. Međutim, dugotrajni efekti na učenje, inteligenciju, rast, endokrinu funkciju, pubertet i reproduktivnu sposobnost kod dece ostaju nepoznati.

## **4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija**

### Antiepileptici

Premarketinški podaci iz kliničkih studija sprovedenih kod odraslih ukazuju da levetiracetam nije uticao na koncentracije postojećih antiepileptika u serumu (fenitoin, karbamazepin, valproinska kiselina, fenobarbital, lamotrigin, gabapentin i primidon) i da ovi antiepileptici nisu uticali na farmakokinetiku levetiracetama.

Kao ni kod odraslih, tako ni kod pedijatrijskih pacijenata nema dokaza o klinički značajnim interakcijama 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) potvrdila je da dodatna terapija oralno primenjenim levetiracetamom nije uticala na serumske koncentracije u stanju ravnoteže istovremeno primenjenog karbamazepina i valproata. Ipak, podaci su pokazali povećanje klirensa levetiracetama za 20% kod dece koja su na terapiji antiepilepticima koji indukuju aktivnost enzima. Prilagođavanje doze nije potrebno.

### Probenecid

Pokazano je da probenecid (u dozi od 500 mg četiri puta dnevno), kao blokator renalne tubularne sekrecije, inhibira renalni klirens primarnog metabolita, ali ne i levetiracetama. Ipak, koncentracija ovog metabolita ostaje mala.

### Metotreksat

Prijavljeno je da pri istovremenoj primeni levetiracetama i metotreksata dolazi do smanjenja klirensa metotreksata, što dovodi do povećanja/produženja njegove koncentracije u krvi do potencijalno toksičnih vrednosti. Kod pacijenata koji su istovremeno lečeni sa ova dva leka treba pažljivo pratiti koncentraciju metotreksata i levetiracetama u krvi.

### Oralni kontraceptivi i druge farmakokinetičke interakcije

Levetiracetam u dozi od 1000 mg dnevno nije uticao 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 uticao na farmakokinetiku digoksina i varfarina; protrombinsko vreme je bilo nepromenjeno. Istovremena primena sa digoksinom, oralnim kontraceptivima i varfarinom nije imala uticaj na farmakokinetiku levetiracetama.

### Laksativi

Prijavljeni su pojedinačni slučajevi smanjene efikasnosti levetiracetama kada je osmotski laksativ makrogol istovremeno primenjen 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

Žene u reproduktivnom periodu treba da se posavetuju sa lekarom specijalistom. Terapiju levetiracetamom treba razmotriti kada žena planira trudnoću. Kao i kod svih antiepileptika, treba izbeći naglu obustavu primene levetiracetama, jer to može dovesti do probojnih konvulzija koje mogu imati ozbiljne posledice po majku i plod. Monoterapiju treba primenjivati kada god je to moguće, jer kombinovana terapija sa više antiepileptika može biti povezana sa povećanim rizikom od kongenitalnih malformacija u poređenju sa monoterapijom, u zavisnosti od primenjenih antiepileptika.

### Trudnoća

Veliki broj postmarketinških podataka o trudnicama izloženim monoterapiji levetiracetamom (više od 1800 ishoda, od čega se kod više od 1500 izloženost dogodila u prvom trimestru trudnoće) ne ukazuju na povećan rizik od ozbiljnijih kongenitalnih malformacija. Dostupni su samo ograničeni podaci o uticaju na neurološki razvoj dece izložene monoterapiji levetiracetamom *in utero*. Međutim, trenutne epidemiološke studije (sa oko 100 dece) ne ukazuju na povećan rizik od poremećaja ili kašnjenja u neurološkom razvoju.

Levetiracetam se može koristiti u trudnoći ukoliko se nakon pažljive procene zaključuje da je to klinički neophodno. U takvim slučajevima preporučuje se primena najmanje efektivne doze.

Fiziološke promene tokom trudnoće mogu uticati na koncentraciju levetiracetama. Primećeno je smanjenje koncentracije levetiracetama u plazmi za vreme trudnoće. Ovo smanjenje je izraženije za vreme trećeg trimestra (do 60% od početne koncentracije pre trudnoće). Potrebno je obezbediti odgovarajući klinički nadzor trudnica lečenih levetiracetamom.

### Dojenje

Levetiracetam se izlučuje u majčino mleko. Zbog toga se dojenje ne preporučuje. Ipak, ukoliko je terapija levetiracetamom potrebna za vreme dojenja, treba proceniti odnos koristi i rizika lečenja uzimajući u obzir značaj dojenja.

### Plodnost

U studijama na životinjama nije pokazan uticaj na plodnost (videti odeljak 5.3). Nema dostupnih kliničkih podataka, a mogući 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, kod nekih pacijenata mogu se javiti somnolencija ili drugi simptomi povezani sa centralnim nervnim sistemom, naročito na početku lečenja ili nakon povećanja doze. Zbog toga se kod tih pacijenata preporučuje oprez u situacijama kada obavljaju poslove koji zahtevaju veštinu, npr. upravljanje vozilima ili rukovanje mašinama. Pacijentima se savetuje da ne voze ili rukuju mašinama dok se ne utvrdi da njihova sposobnost da izvedu takve aktivnosti nije narušena.

## 4.8. Neželjena dejstva

### Sažetak bezbednosnog profila

Najčešće prijavljene neželjene reakcije bile su nazofaringitis, somnolencija, glavobolja, zamor i vrtoglavica. Profil neželjenih dejstava prikazan u nastavku se bazira na analizi objedinjenih placebo kontrolisanih kliničkih ispitivanja svih indikacija, u kojima je levetiracetamom lečeno ukupno 3416 pacijenata. Ovi podaci su dopunjeni informacijama o upotrebi levetiracetama dobijenim iz odgovarajućih otvorenih produženih ispitivanja, kao i postmarketinškim iskustvom. Bezbednosni profil levetiracetama uglavnom je sličan u svim starosnim grupama (odrasli i pedijatrijska populacija) i u svim odobrenim indikacijama za lečenje epilepsije.

### Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Neželjene reakcije zabeležene tokom kliničkih ispitivanja (odrasli, adolescenti, deca i odojčad uzrasta iznad 1 meseca) i iz postmarketinškog iskustva navedene su u sledećoj tabeli prema klasi sistema organa i prema učestalosti. Neželjene reakcije su navedene po opadajućoj ozbiljnosti, a njihova 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  $< 1/1000$ ) i veoma retko ( $< 1/10000$ ).

<u>MedDRA klasa sistema organa</u>	<u>Kategorija učestalosti</u>			
	<u>Veoma često</u>	<u>Često</u>	<u>Povremeno</u>	<u>Retko</u>
<u>Infekcije i infestacije</u>	nazofaringitis			infekcija
<u>Poremećaji krvi i limfnog sistema</u>			trombocitopenija, leukopenija	pancitopenija, neutropenija, agranulocitoza
<u>Poremećaji imunskog sistema</u>				reakcija na lek sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. <i>drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms</i> , DRESS), preosetljivost (uključujući angioedem i anafilaksu)
<u>Poremećaji metabolizma i ishrane</u>		anoreksija	smanjenje telesne mase, povećanje telesne mase	hiponatremija
<u>Psihijatrijski poremećaji</u>		depresija, netrpeljivost/ agresivno ponašanje, anksioznost, insomnija, nervoza/ razdražljivost	pokušaj samoubistva, suicidalne ideje, psihotični poremećaj, neuobičajeno ponašanje, halucinacije, bes, stanje zbunjenosti, napad panike, emocionalna nestabilnost/promene raspoloženja, agitacija	samoubistvo, poremećaj ličnosti, izmenjene misli, delirijum
<u>Poremećaji nervnog sistema</u>	somnolencija, glavobolja	konvulzije, poremećaj ravnoteže, vrtoglavica, letargija, tremor	amnezija, poremećaj pamćenja, izmenjena koordinacija/ataksija, parestezija, poremećaj pažnje	horeoatetoz, diskinezija, hiperkinezija, poremećaj hoda, encefalopatija
<u>Poremećaji oka</u>			diplopija, zamagljen vid	
<u>Poremećaji uha i labirinta</u>		vertigo		
<u>Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji</u>		kašalj		
<u>Gastrointestinalni poremećaji</u>		bol u abdomenu, dijareja, dispepsija, povraćanje, mučnina		pankreatitis
<u>Hepatobilijarni</u>			rezultati testova funkcije	insuficijencija

<b><u>poremećaji</u></b>			jetre izvan normalnih opsega	jetre, hepatitis
<b><u>Poremećaji bubrega i urinarnog sistema</u></b>				akutno oštećenje bubrega
<b><u>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</u></b>		osip	alopecija, ekcem, pruritus	toksična epidermalna nekroliza, <i>Stevens-Johnson</i> -ov sindrom, multififormni eritem
<b><u>Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva</u></b>			mišićna slabost, mialgija	rabdomioliza i povećana koncentracija kreatin fosfokinaze u krvi*
<b><u>Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene</u></b>		astenija/zamor		
<b><u>Povrede, trovanja i proceduralne komplikacije</u></b>			povreda	

\*Prevalenca je značajno veća u populaciji Japanaca u poređenju sa ostalim pacijentima.

#### Opis odabranih neželjenih reakcija

Rizik od anoreksije je veći kada se topiramatom primenjuje istovremeno sa levetiracetamom.

U nekoliko slučajeva alopecije, došlo je do oporavka nakon obustave primene levetiracetama.

U nekim slučajevima pancitopenije utvrđena je supresija koštane srži.

Slučajevi encefalopatije generalno su se javljali na početku terapije (u periodu od nekoliko dana do nekoliko meseci) i bili su reverzibilni nakon obustave terapije.

#### Pedijatrijska populacija

Ukupno 190 pacijenata uzrasta od 1 meseca do manje od 4 godine lečeno je levetiracetamom u placebo kontrolisanim i otvorenim produženim studijama. Od pomenutog broja, 60 pacijenata lečeno je levetiracetamom u placebo kontrolisanim studijama. Ukupno 645 pacijenata uzrasta od 4 do 16 godina, lečeno je levetiracetamom u placebo kontrolisanim i otvorenim produženim studijama. Od pomenutog broja, 233 pacijenta lečena su levetiracetamom u placebo kontrolisanim studijama. U obe navedene grupe uzrasta pedijatrijskih pacijenata, podaci su dopunjeni postmarketinškim iskustvom o upotrebi levetiracetama.

Dodatno, 101 odojče uzrasta ispod 12 meseci bilo je izloženo levetiracetamu u bezbednosnoj studiji nakon stavljanja leka u promet. Nisu uočeni novi problemi u vezi sa bezbednošću primene levetiracetama kod odojčadi sa epilepsijom mlađe od 12 meseci.

Profil neželjenih dejstava levetiracetama je generalno sličan u svim starosnim grupama i odobrenim indikacijama za lečenje epilepsije. Podaci o bezbednosti u placebo kontrolisanim kliničkim studijama kod pedijatrijskih pacijenata bili su konzistentni sa bezbednosnim profilom levetiracetama kod odraslih, izuzev neželjenih reakcija vezanih za ponašanje i psihijatrijskih neželjenih reakcija koje su bile češće kod dece nego kod odraslih. Kod dece i adolescenata uzrasta od 4 do 16 godina, povraćanje (veoma često - 11,2%), agitacija (često - 3,4%), promene raspoloženja (često - 2,1%), emocionalna nestabilnost (često - 1,7%), agresivno ponašanje (često - 8,2%), neuobičajeno ponašanje (često - 5,6%) i letargija (često - 3,9%), su bili češće prijavljeni nego u drugim starosnim grupama ili u odnosu na ukupan bezbednosni profil. Kod odojčadi i dece uzrasta od 1 meseca do manje od 4 godine, razdražljivost (veoma često - 11,7%) i izmenjena koordinacija (često - 3,3%), su bili češće prijavljeni nego u drugim starosnim grupama ili u odnosu na ukupan bezbednosni profil.



Dvostruko slepa, placebo kontrolisana pedijatrijska studija bezbednosti sa neinferiornim dizajnom, sprovedena je sa ciljem procene kognitivnih i neuropsiholoških dejstava levetiracetama kod dece uzrasta od 4 do 16 godina sa parcijalnim iznenadnim napadima. Zaključeno je da se levetiracetam nije razlikovao od placeba (nije bio inferioran) po pitanju promene od početne vrednosti po *Leiter-R Attention and Memory, Memory Screen Composite* skor u populaciji lečenoj po protokolu. Rezultati koji se odnose na ponašanje i emocionalno funkcionisanje ukazuju na pogoršanje u smislu agresivnog ponašanja kod pacijenata lečenih levetiracetamom mereno na standardizovan i sistematičan način korišćenjem validiranog instrumenta (engl. *Achenbach Child Behavior Checklist, CBCL*). Međutim, ispitanici koji su uzimali levetiracetam u dugotrajnoj otvorenoj studiji praćenja, u proseku nisu doživeli pogoršanje u svom ponašanju i emocionalnom funkcionisanju; posebno nije bilo pogoršanja pokazatelja agresivnog ponašanja u odnosu na vrednost na početku studije.

#### 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](http://www.alims.gov.rs)  
e-mail: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)

#### **4.9. Predoziranje**

##### Simptomi

Pri predoziranju levetiracetamom uočeni su somnolencija, agitacija, agresivno ponašanje, smanjen nivo svesti, depresija disanja i koma.

##### Terapija

Posle akutnog predoziranja, želudac se može isprazniti gastričnom lavezom ili izazivanjem povraćanja. Nema specifičnog antidota za levetiracetam. Terapija predoziranja je simptomatska i može da uključi 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  $\alpha$ -etil-2-okso-1-pirolidin-acetamida), različite hemijske strukture od postojećih antiepileptika.

##### Mehanizam dejstva

Mehanizam dejstva levetiracetama još uvek nije potpuno razjašnjen. *In vitro* i *in vivo* eksperimenti ukazuju da levetiracetam ne menja osnovne ćelijske karakteristike i normalnu neurotransmisiju.

*In vitro* ispitivanja pokazuju da levetiracetam utiče na koncentracije jona  $Ca^{2+}$  u neuronima putem delimične inhibicije N tipa protoka jona  $Ca^{2+}$  i smanjenjem oslobađanja jona  $Ca^{2+}$  iz intraneuronskih depoa. Pored toga,

on delimično poništava smanjenja GABA i glicin posredovanih protoka, izazvanih cinkom i  $\beta$ -karbolinima. Dalje, *in vitro* studije su pokazale da se levetiracetam vezuje za specifično mesto u moždanom tkivu glodara. Ovo mesto vezivanja je sinaptički vezikularni protein 2A, za koji se veruje da je uključen u fuziju vezikula i egzocitozu neurotransmitera. Levetiracetam i srodni analozi pokazuju različit afinitet vezivanja za sinaptički vezikularni protein 2A, što je u korelaciji sa jačinom njihove antikonvulzivne zaštite na mišjem audiogenom modelu epilepsije. Ovaj nalaz ukazuje da interakcija između levetiracetama i sinaptičkog vezikularnog proteina 2A izgleda doprinosi antiepileptičkom mehanizmu delovanja leka.

#### Farmakodinamsko dejstvo

Levetiracetam pruža zaštitu od parcijalnih i primarno generalizovanih napada, bez konvulzivnog efekta, kod velikog broja životinjskih modela. Primarni metabolit je neaktivan. Kod ljudi je njegova aktivnost u stanjima kako parcijalne tako i generalizovane epilepsije (epileptiformno pražnjenje/fotoparoksizmalni odgovor) potvrdila široki spektar farmakološkog profila levetiracetama.

#### Klinička efikasnost i bezbednost

*Dodatna terapija u lečenju parcijalnih iznenadnih napada sa ili bez sekundarne generalizacije kod odraslih, adolescenata, dece i odojčadi starije od 1 meseca sa epilepsijom*

Efikasnost levetiracetama je dokazana kod odraslih u 3 dvostruko slepe, placebo kontrolisane studije sa dozama od 1000 mg, 2000 mg ili 3000 mg/dan, primenjenim u 2 podeljene doze, sa trajanjem lečenja do 18 nedelja. Analizom objedinjenih podataka utvrđeno je da je procenat pacijenata koji su postigli za 50% ili veće smanjenje učestalosti parcijalnih napada nedeljno u odnosu na početnu uz stabilnu dozu (12/14 nedelja) bio 27,7%, 31,6% i 41,3% za pacijente koji su lečeni dozom od 1000 mg, 2000 mg ili 3000 mg levetiracetama, redom, odnosno 12,6% za pacijente na placebo.

#### Pedijatrijska populacija

Kod pedijatrijskih pacijenata (uzrasta od 4 do 16 godina) efikasnost levetiracetama je utvrđena u dvostruko slepoj, placebo kontrolisanoj studiji koja je trajala 140 nedelja i uključila 198 pacijenata. U ovoj studiji, pacijenti su primali fiksnu dozu levetiracetama od 60 mg/kg/dan (sa doziranjem dva puta dnevno).

Ukupno 44,6% pacijenata lečenih levetiracetamom i 19,6% pacijenata na placebo imalo je 50% ili veće smanjenje učestalosti parcijalnih napada nedeljno u odnosu na početnu. Nastavkom lečenja u dužem periodu, 11,4% pacijenata je bilo bez napada 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, koja je trajala 5 dana i uključila 116 pacijenata. U ovoj studiji pacijentima je propisana dnevna doza oralnog rastvora od 20 mg/kg, 25 mg/kg, 40 mg/kg ili 50 mg/kg, titracija doze je izvršena prema njihovom uzrastu. U ovoj studiji bila je korišćena doza od 20 mg/kg/dan titrirana do 40 mg/kg/dan kod odojčadi uzrasta od 1 meseca do manje od 6 meseci i doza od 25 mg/kg/dan titrirana do 50 mg/kg/dan kod odojčadi i dece uzrasta od 6 meseci do manje od 4 godine. Ukupna dnevna doza je primenjivana dva puta dnevno.

Primarni parametar efikasnosti bila je stopa pacijenata sa odgovorom (procenat pacijenata sa 50% ili većim smanjenjem prosečne dnevne učestalosti parcijalnih napada u odnosu na početnu vrednost), ocenjena na osnovu 48-časovnog video EEG od strane centralnog procenjivača koji nije znao koji pacijent dobija placebo a koji levetiracetam. Analiza efikasnosti je obuhvatila 109 pacijenata koji su imali najmanje 24-časovni video EEG kako na početku studije, tako i u periodu evaluacije. Procenjeno je da je pacijenata sa odgovorom bilo 43,6% u grupi koja je lečena levetiracetamom i 19,6% u placebo grupi. Rezultati su konzistentni u svim uzrasnim grupama. Nastavkom lečenja u dužem periodu, 8,6% pacijenata je bilo bez napada najmanje 6 meseci, a 7,8% pacijenata je bilo bez napada najmanje 1 godinu.

U placebo kontrolisanim kliničkim studijama bilo je uključeno 35 odojčadi uzrasta ispod godinu dana sa parcijalnim napadima, od čega je samo 13 bilo mlađe od 6 meseci.

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

Efikasnost levetiracetama kao monoterapije je utvrđena kod paralelnih grupa u dvostruko slepoj studiji poređenja neinferiornosti u odnosu na karbamazepin sa kontrolisanim oslobađanjem (engl. *controlled release*, CR) u koju je bilo uključeno 576 pacijenata uzrasta 16 godina ili starijih sa novodijagnostikovanom ili nedavno dijagnostikovanom epilepsijom. Pacijenti su morali da budu sa isključivo spontanim parcijalnim napadima ili generalizovano tonično-kloničnim napadima. Pacijenti su randomizovani da primaju terapiju karbamazepinom CR u dozi 400-1200 mg/dan ili terapiju levetiracetamom u dozi 1000-3000 mg/dan, a trajanje lečenja bilo je do 121 nedelje u zavisnosti od odgovora.

Šestomesečni period bez napada je postignut kod 73% pacijenata lečenih levetiracetamom i kod 72,8% pacijenata lečenih karbamazepinom-CR; prilagođena apsolutna razlika između lečenja bila je 0,2% (95% CI: -7,8 8,2). Više od polovine ispitanika nije imalo napad u periodu od 12 meseci (56,6% pacijenata lečenih levetiracetamom, odnosno 58,5% lečenih karbamazepinom CR).

U studiji koja odražava kliničku praksu, istovremeno primenjeni antiepileptik mogao je biti obustavljen kod ograničenog broja pacijenata koji su odgovorili na dodatnu terapiju levetiracetamom (36 od 69 odraslih pacijenata).

*Dodatna terapija u lečenju miokloničnih napada kod odraslih i adolescenata starijih od 12 godina sa juvenilnom miokloničnom epilepsijom*

Efikasnost levetiracetama je utvrđena u dvostruko slepoj, placebo kontrolisanoj studiji koja je trajala 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 ovoj studiji, doza levetiracetama bila je 3000 mg/dan, primenjena u 2 podeljene doze.

Ukupno 58,3% pacijenata lečenih levetiracetamom i 23,3% pacijenata na placebo imalo je najmanje za 50% smanjenje broja dana sa miokloničnim napadima nedeljno. Nastavkom lečenja u dužem periodu, 28,6% pacijenata bilo je bez miokloničnih napada najmanje 6 meseci, a 21% je bilo bez miokloničnih napada 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 dvostuko slepoj, placebo kontrolisanoj studiji koja je trajala 24 nedelje i uključila odrasle, adolescente i ograničen broj dece koji su imali idiopatsku generalizovanu epilepsiju sa primarno generalizovanim tonično-kloničnim (engl. *primary generalized tonic-clonic*, PGTC) napadima u okviru različitih sindroma (juvenilna mioklonična epilepsija, juvenilna apsans epilepsija, dečja apsans epilepsija ili epilepsija sa *grand mal* napadima pri buđenju). U ovoj studiji, doza levetiracetama bila je 3000 mg/dan za odrasle i adolescente, odnosno 60 mg/kg/dan za decu, primenjena u 2 podeljene doze.

72,2% pacijenata lečenih levetiracetamom i 45,2% pacijenata na placebo imalo je 50% ili veće smanjenje učestalosti PGTC napada nedeljno. Nastavkom lečenja u dužem periodu, 47,4% pacijenata je bilo bez tonično-kloničnih napada najmanje 6 meseci, a 31,5% je bilo bez tonično-kloničnih napada najmanje 1 godinu.

## **5.2. Farmakokinetički podaci**

Levetiracetam je veoma rastvorljiva supstanca koj dobro prolazi kroz biološke membrane. Farmakokinetički profil je linearan sa malom intraindividualnom i interindividualnom varijabilnošću. Posle ponovljene primene ne dolazi do promene klirensa. Nema dokaza o značajnoj varijabilnosti u zavisnosti od pola, rase ili cirkadijalnog ritma. Farmakokinetički profil kod zdravih dobrovoljaca je uporediv sa profilom kod pacijenata sa epilepsijom.

Zahvaljujući njegovoj potpunoj i linearnoj resorpciji, koncentracije u plazmi mogu se predvideti na osnovu oralne doze levetiracetama izražene u mg/kg telesne mase. Zbog toga nije potrebno praćenje koncentracije levetiracetama u plazmi.

Pokazana je značajna korelacija između koncentracija u pljuvački i plazmi kod odraslih i dece (odnos koncentracija u pljuvački/koncentracija u plazmi je u rasponu od 1 do 1,7 za oralni oblik tableta i 4 sata posle uzimanja doze leka u obliku oralnog rastvora).

### Odrasli i adolescenti

#### Resorpcija

Nakon oralne primene levetiracetam se brzo resorbuje. Oralna apsolutna bioraspoloživost je skoro 100%. Maksimalne koncentracije u plazmi ( $C_{max}$ ) se postižu za 1,3 sata od primene doze. Stanje ravnoteže se postiže nakon dva dana primenom režima doziranja od dva puta dnevno. Maksimalne koncentracije ( $C_{max}$ ) su uglavnom 31 mikrogram/mL posle pojedinačne doze od 1000 mg odnosno 43 mikrograma/mL posle ponovljene doze od 1000 mg primenjene dva puta dnevno. Step en resorpcije ne zavisi od doze i ne menja se u prisustvu hrane.

#### Distribucija

Nema dostupnih podataka o distribuciji levetiracetama u tkiva kod ljudi. Ni levetiracetam ni njegov primarni metabolit ne vezuju se značajno za proteine plazme (< 10%). Volumen distribucije levetiracetama je približno 0,5 do 0,7 L/kg, što je vrednost koja je približna ukupnom volumenu tečnosti u organizmu.

#### Biotransformacija

Levetiracetam se kod ljudi ne metaboliše u značajnom obimu. Glavni metabolički put (24% doze) je enzimska hidroliza acetamidne grupe. Stvaranje primarnog metabolita ucb L057 nije posredovano izoformama hepatičkog citohroma P450. Hidroliza acetamidne grupe odvija se u mnogim tkivima uključujući i krvne ćelije. Metabolit ucb L057 je farmakološki neaktivan.

Takođe su identifikovana dva manje zastupljena metabolita. Jedan nastaje hidrosilacijom pirolidonskog prstena (1,6% doze), a drugi otvaranjem pirolidonskog prstena (0,9% doze). Ostali neidentifikovani metaboliti čine samo 0,6% doze.

*In vivo* nije utvrđena interkonverzija enantiomera ni za levetiracetam ni za njegov primarni metabolit.

*In vitro* je pokazano da levetiracetam i njegov primarni metabolit ne inhibiraju aktivnost najznačajnijih humanih izoformi hepatičkog citohroma P450 (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 i 1A2), glukuronil-transferaze (UGT1A1 i UGT1A6) i epoksid-hidroksilaze. Osim toga, levetiracetam ne utiče na glukuronidaciju valproinske kiseline *in vitro*.

U kulturi humanih hepatocita levetiracetam je imao malo ili uopšte nije imao dejstvo na CYP1A2, SULT1E1 ili UGT1A1. Levetiracetam je izazvao blagu indukciju CYP2B6 i CYP3A4. *In vitro* podaci i *in vivo* podaci o interakcijama sa oralnim kontraceptivima, digoksinom i varfarinom ukazuju da se *in vivo* ne očekuje značajna indukcija enzima. Stoga, interakcije levetiracetama sa drugim supstancama i obrnuto nisu verovatne.

#### Eliminacija

Kod odraslih poluvreme eliminacije iz plazme je iznosilo  $7 \pm 1$  sati i ne varira sa dozom, načinom primene ili ponovljenom primenom. Srednji ukupni telesni klirens je bio 0,96 mL/min/kg.

Glavni put izlučivanja je bio putem urina, i to prosečno 95% doze (približno 93% doze se izlučuje u okviru 48 sati). Izlučivanje putem fecesa iznosi samo 0,3% doze.

Kumulativno izlučivanje levetiracetam putem urina je 66% a njegovog primarnog metabolita 24% doze, tokom prvih 48 sati.

Renalni klirens levetiracetama i ucb L057 je 0,6 odnosno 4,2 mL/min/kg, što pokazuje da se levetiracetam izlučuje glomerularnom filtracijom nakon čega dolazi do tubularne reapsorpcije, a da se primarni metabolit osim glomerularnom filtracijom izlučuje i aktivnom tubularnom sekrecijom.

Eliminacija levetiracetama je u korelaciji sa klirensom kreatinina.

### Stariji pacijenti

Kod starijih osoba poluvreme eliminacije je produženo za oko 40% (10 do 11 sati). Ovo je povezano sa smanjenjem renalne funkcije u ovoj populaciji (videti odeljak 4.2).

### Oštećena funkcija bubrega

Prividni telesni klirens i levetiracetama i njegovog primarnog metabolita je u korelaciji sa klirensom kreatinina. Zato se preporučuje prilagođavanje dnevne doze održavanja levetiracetama, na osnovu klirensa kreatinina kod pacijenata sa umerenim i teškim oštećenjem funkcije bubrega (videti odeljak 4.2).

Kod odraslih ispitanika u terminalnoj fazi bolesti bubrega sa anurijom poluvreme eliminacije je bilo oko 25 sati u periodu između dijaliza, odnosno 3,1 sati tokom dijalize.

Frakcijsko uklanjanje levetiracetama iznosilo je 51% za vreme uobičajene dijalize u trajanju od 4 sata.

### Oštećena funkcija jetre

Kod ispitanika sa blagim i umerenim oštećenjem funkcije jetre, nije bilo značajne promene klirensa levetiracetama. Kod većine ispitanika sa teškim oštećenjem funkcije jetre, klirens levetiracetama bio je smanjen za više od 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) deci sa epilepsijom (uzrasta od 6 do 12 godina), poluvreme eliminacije levetiracetama bilo je 6,0 sati. Prividni telesni klirens prilagođen prema telesnoj masi bio je oko 30% veći nego kod odraslih sa epilepsijom.

Nakon ponovljene primene oralne doze (20 do 60 mg/kg/dan) deci sa epilepsijom (uzrasta od 4 do 12 godina), levetiracetam je brzo resorbovan. Maksimalna koncentracija u plazmi je postignuta 0,5 do 1,0 sat nakon primene doze. Uočena su linearna i dozno proporcionalna povećanja vrednosti maksimalnih koncentracija u plazmi i vrednosti PIK (površine ispod krive). Poluvreme eliminacije je bilo oko 5 sati. Prividan telesni klirens bio 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 deci sa epilepsijom (uzrasta 1 mesec do 4 godine), levetiracetam je brzo resorbovan, a maksimalne koncentracije u plazmi su postignute približno 1 sat nakon primene doze. Farmakokinetički podaci su ukazali da je poluvreme eliminacije bilo kraće (5,3 sati) nego kod odraslih (7,2 sati), a prividni klirens brži (1,5 mL/min/kg) nego kod odraslih (0,96 mL/min/kg).

U populacionoj farmakokinetičkoj analizi sprovedenoj kod pacijenata uzrasta od 1 meseca do 16 godina, telesna masa je bila značajno povezana sa prividnim klirensom (klirens se povećavao sa povećanjem telesne mase) i prividnim volumenom distribucije. Uzrast je takođe imao uticaj na oba parametra. Ovaj efekat je bio izraženiji kod mlađe odojčadi, i slabio je kod starijih uzrasnih kategorija, da bi postao zanemarljiv oko 4. godine.

U obe populacione farmakokinetičke analize, prividni klirens levetiracetama povećao se za oko 20% kada je bio primenjivan istovremeno sa antiepileptikom koji indukuje enzime.

### **5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka**

Pretklinički podaci dobijeni na osnovu konvencionalnih studija bezbednosne farmakologije, genotoksičnosti i karcinogenog potencijala ne ukazuju na posebne rizike pri primeni leka kod ljudi.

Neželjena dejstva, sa mogućim značajem za kliničku primenu leka, koja nisu zabeležena u kliničkim ispitivanjima, ali su zabeležena kod pacova i u manjoj meri kod miševa, pri izloženosti dozama koje su slične dozama koje se primenjuju kod ljudi, bila su promene na jetri što ukazuje na adaptivni odgovor, kao što je povećana telesna masa i centrilobularna hipertrofija, masna infiltracija jetre i povećane koncentracije hepatskih enzima u plazmi.

Kod mužjaka ili ženki pacova roditeljske i F1 generacije, nisu primećene neželjene reakcije na plodnost ili reprodukciju pri primeni doza do 1800 mg/kg/dan (6 x najveća preporučena doza kod ljudi, izraženo u mg/m<sup>2</sup> ili na osnovu izloženosti; engl. *Maximum Recommended Human Dose*, MRHD).

Sprovedene su dve studije embrio-fetalnog razvoja (engl. *embryo-foetal development*, EFD) na pacovima primenom doza od 400, 1200 i 3600 mg/kg/dan. Pri dozi od 3600 mg/kg/dan, u samo jednoj od 2 EFD studije, uočeno je blago smanjenje telesne mase fetusa udruženo sa neznatnim povećanjem varijacija skeleta/beznačajnih anomalija. Nije bilo uticaja na mortalitet embriona, niti povećane incidence malformacija. Doza pi kojoj nisu uočena neželjena dejstva (engl. *No Observed Adverse Effect Level*, NOAEL) bila je 3600 mg/kg/dan za gravidne ženke pacova (12 x MRHD, izraženo u mg/m<sup>2</sup>) i 1200 mg/kg/dan kod fetusa.

Sprovedene su četiri studije embrio-fetalnog razvoja na zečevima primenom doza od 200, 600, 800, 1200 i 1800 mg/kg/dan. Primena doze od 1800 mg/kg/dan izazvala je značajnu toksičnost kod majki i smanjenje telesne mase fetusa udruženo sa povećanom incidencom kardiovaskularnih/skeletnih anomalija kod fetusa. NOAEL vrednost je bila < 200 mg/kg/dan za ženke i 200 mg/kg/dan kod fetusa (jednako MRHD izraženom u mg/m<sup>2</sup>).

Sprovedena je studija perinatalnog i postnatalnog razvoja na pacovima sa dozama levetiracetama od 70, 350 i 1800 mg/kg/dan. Vrednost NOAEL bila je ≥ 1800 mg/kg/dan kod F0 ženki, kao i za preživljavanje, rast i razvoj F1 mladunaca do prestanka dojenja (6 x MRHD na bazi mg/m<sup>2</sup>).

Neonatalnim i juvenilnim studijama na pacovima i psima pokazano je da ne dolazi do ispoljavanja neželjenih dejstava u bilo kojoj od uobičajenih krajnjih tačaka razvoja ili sazrevanja, pri primeni doza do 1800 mg/kg/dan (6 -17 x MRHD izraženo u mg/m<sup>2</sup>).

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Lista pomoćnih supstanci**

Jezgro tablete:

krospovidon (tip B);

povidon K 30;

silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni;

magnezijum-stearat.

Film obloga tablete:

hipromeloza;

makrogol 400;

titan-dioksid (E171);

talk.

### **6.2. Inkompatibilnost**

Nije primenjivo.

### **6.3. Rok upotrebe**

3 godine

### **6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju**

Ovaj lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

## **6.5. Priroda i sadržaj pakovanja**

Unutrašnje pakovanje je PVC/PE/PVDC/AL blister sa 10 film tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 6 blistera sa 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**

FARMALOGIST D.O.O. BEOGRAD, Mirijeovski bulevar 3, Beograd

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

Broj poslednje obnove dozvole: 515-01-03143-19-001

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

Datum prve dozvole: 12.11.2014.

Datum poslednje obnove dozvole: 09.06.2020.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Jun, 2020.