

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Δ

Keppra[®], 250 mg, film tablete

Δ

Keppra[®], 500 mg, film tablete

Δ

Keppra[®], 1000 mg, film tablete

INN: levetiracetam

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna film tableta sadrži 250 mg levetiracetama.

Jedna film tableta sadrži 500 mg levetiracetama.

Jedna film tableta sadrži 1000 mg levetiracetama.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Keppra, film tableta, 250 mg: Plava, duguljasta film tableta, sa podeonom linijom i utisnutim oznakama "ucb" i "250" na jednoj strani.

Podeona linija služi samo da olakša lomljenje da bi se lek lakše progutao, a ne za podelu na jednake doze.

Keppra, film tableta, 500 mg: Žuta, duguljasta film tableta, sa podeonom linijom i utisnutim oznakama "ucb" i "500" na jednoj strani.

Podeona linija služi samo da olakša lomljenje da bi se lek lakše progutao, a ne za podelu na jednake doze.

Keppra, film tableta, 1000 mg: Bela, duguljasta film tableta, sa podeonom linijom i utisnutim oznakama "ucb" i "1000" na jednoj strani.

Podeona linija služi samo da olakša lomljenje da bi se lek lakše progutao, a ne za podelu na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

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

Lek Keppra 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

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 (≥ 18 godina) i adolescente (12 do 17 godina) telesne mase 50 kg ili više

Početna terapijska doza je 500 mg dva puta dnevno. Ovom dozom se može početi od prvog dana lečenja. U zavisnosti od kliničkog odgovora i podnošljivosti, dnevna doza može se 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

Ako se mora prekinuti terapija levetiracetamom, preporučuje se postepen prekid (npr. kod odraslih i adolescenata telesne mase veće od 50 kg; smanjenja od 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 treba da pređe 10 mg/kg dva puta dnevno svake dve nedelje; kod odojčadi (mlađe od 6 meseci): smanjenje doze ne treba da pređe 7 mg/kg dva puta dnevno svake dve nedelje).

Posebne populacije

Stariji (65 godina i stariji)

Prilagođavanje doze je preporučeno kod starijih pacijenata sa oštećenom renalnom funkcijom (videti u nastavku teksta "Oštećena funkcija bubrega").

Oštećena funkcija bubrega

Dnevna doza mora biti individualizovana u zavisnosti od funkcije bubrega.

Za odrasle pacijente, pogledati sledeću tabelu i prilagoditi dozu kao što je prikazano. Da bi se mogla koristiti ova tabela doziranja, potrebna je procena pacijentovog klirensa kreatinina (CL_{cr}) u mL/min. 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, uz primenu sledeće formule:

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

Zatim se CL_{cr} koriguje za vrednost telesne površine (*body surface area*, BSA) na sledeći način:

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

Prilagođavanje doziranja za odrasle i adolescente telesne mase veće od 50 kg sa oštećenom renalnom funkcijom:

Grupa	Klirens kreatinina (mL/min/1,73 m ²)	Doza i učestalost
Normalna	≥ 80	500 do 1500 mg dva puta dnevno
Blaga	50-79	500 do 1000 mg dva puta dnevno
Umerena	30-49	250 do 750 mg dva puta dnevno
Teška	< 30	250 do 500 mg dva puta dnevno
Krajnji stadijum bolesti bubrega pacijenata na dijalizi ⁽¹⁾	-	500 do 1000 mg jednom dnevno ⁽²⁾

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

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

Kod dece sa renalnom insuficijencijom, dozu levetiracetama potrebno je prilagoditi renalnoj funkciji, jer klirens levetiracetama zavisi od renalne funkcije. Ova preporuka se zasniva na studiji sprovedenoj na odraslim pacijentima sa renalnom insuficijencijom.

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

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

ks=0,45 kod odojčadi rođenih u terminu, 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 ²)	Doza i učestalost ⁽¹⁾	
		Odojčad od 1 do manje od 6 meseci	Deca od 6 do 23 meseca, deca i adolescenti telesne mase manje 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
Krajnji stadijum bolesti bubrega pacijenata na dijalizi ⁽¹⁾	-	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⁾ Lek Kepra oralni rastvor treba da bude upotrebljen za doze manje od 250 mg, za doze koje nisu bez ostatka deljive sa 250 mg, kada preporučeno doziranje ne može biti postignuto uzimanjem većeg broja tableta i za pacijente koji nisu u mogućnosti da progutaju tablete.

- (2) Udarna doza od 10,5 mg/kg (0,105 mL/kg) se preporučuje prvog dana lečenja levetiracetamom.
(3) Udarna doza od 15 mg/kg (0,15 mL/kg) se preporučuje prvog dana lečenja levetiracetamom.
(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

Prilagođavanje doze nije potrebno kod pacijenata sa blagom do umerenom hepatičkom insuficijencijom. Kod pacijenata sa teškom hepatičkom insuficijencijom, klirens kreatinina može prikriti renalnu insuficijenciju. Zato se preporučuje smanjenje dnevne doze održavanja za 50% kada je klirens kreatinina <60 mL/min/1,73 m².

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 mlađe od 6 godina. Lek Keppra oralni rastvor je poželjna formulacija za primenu kod ove populacije. Pored toga, dostupne jačine tableta nisu prikladne za početno lečenje dece telesne mase manje od 25 kg, za pacijente koji nisu u mogućnosti da progutaju tablete ili za primenu doza manjih od 250 mg. U svim prethodno navedenim slučajevima treba koristiti lek Keppra oralni rastvor.

Monoterapija

Bezbednost i efikasnost leka Keppra kao monoterapije kod dece i adolescenata mlađe od 16 godina još uvek nije ustanovljena.
Nema dostupnih podataka.

Dodatna terapija za odojčad uzrasta od 6 meseci do 11 godina i adolescenata uzrasta od 12 do 17 godina telesne mase manje od 50 kg

Lek Keppra oralni rastvor je poželjna formulacija za upotrebu kod odojčadi i dece mlađe od 6 godina.

Za decu uzrasta od 6 godina i više, lek Keppra oralni rastvor treba primenjivati za doze manje od 250 mg, doze koje nisu bez ostatka deljive sa 250 mg kada preporučeno doziranje ne može biti postignuto uzimanjem većeg broja tableta i za pacijente koji nisu u mogućnosti da progutaju tablete.

Treba primenjivati najmanju efektivnu dozu. Početna doza za dete ili adolescenta od 25 kg treba da bude 250 mg dva puta dnevno uz maksimalnu dozu od 750 mg dva puta dnevno.
Doza kod dece od 50 kg ili više ista je kao kod odraslih.

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

Oralni rastvor je formulacija koja se koristi kod odojčadi.

Način primene

Film tablete se moraju uzimati oralno, progutati sa dovoljnom količinom tečnosti i mogu se uzimati sa hranom ili bez nje. Nakon oralne primene može se očekivati gorak ukus levetiracetama. Dnevna doza se primenjuje podeljena u dve jednake doze.

4.3. Kontraindikacije

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

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Oštećenje bubrežne funkcije

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

Akutno oštećenje bubrega

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

Krvna slika

Retki slučajevi smanjenog broja krvnih ćelija (neutropenija, agranulocitoza, leukopenija, trombocitopenija i pancitopenija) opisani su u vezi sa primenom levetiracetama. Pregled kompletne krvne slike se preporučuje kod pacijenata koji imaju značajnu slabost, groznicu, ponavljajuće infekcije ili poremećaje koagulacije (odeljak 4.8).

Samoubistvo

Samoubistvo, pokušaj samoubistva, suicidalne ideje i ponašanje su bili prijavljeni kod pacijenata lečenih antiepilepticima (uključujući levetiracetam). Meta-analiza randomiziranih placebo-kontrolisanih ispitivanja antiepileptika pokazala je blago povećan rizik suicidalnog razmišljanja i ponašanja. Mehanizam ovog rizika nije poznat.

Iz tog razloga pacijente treba nadgledati zbog znakova depresije i/ili suicidalnih ideja i ponašanja te treba razmotriti odgovarajuće lečenje. Pacijente (i staratelje pacijenata) treba savetovati da potraže medicinski savet ukoliko se pojave znakovi depresije i/ili suicidalnih ideja ili ponašanja.

Pedijatrijska populacija

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

Dostupni podaci kod dece nisu ukazali na uticaj na rast i pubertet. Međutim, dugotrajni efekti na sposobnost učenja, 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 pokazuju da levetiracetam nije uticao na serumske koncentracije postojećih antiepileptika (fenitoin, karbamazepin, valproinska kiselina, fenobarbital, lamotrigin, gabapentin i primidon) i da ovi antiepileptici nisu uticali na farmakokinetiku levetiracetama.

Kao kod odraslih, nema dokaza o klinički značajnim interakcijama sa lekovima kod pedijatrijskih pacijenata koji primaju do 60 mg/kg/dan levetiracetama.

Retrospektivna procena farmakokinetičkih interakcija kod dece i adolescenata sa epilepsijom (4 do 17 godina) potvrdila je da dodatna terapija oralno primenjenim levetiracetamom nije uticala na ravnotežne serumske koncentracije istovremeno primenjenih karbamazepina i valproata. Ipak, podaci su pokazali 20% veći klirens levetiracetama kod dece koja uzimaju antiepileptike koji indukuju aktivnost enzima. Prilagođavanje doze nije potrebno.

Probenecid

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

Metotreksat

Prilikom istovremene primene levetiracetama i metotreksata zabeleženo je smanjenje klirensa metotreksata što dovodi do povećane/produžene koncentracije metotreksata u krvi, do potencijalno toksičnih koncentracija. Koncentracije metotreksata i levetiracetama u krvi treba pažljivo pratiti kod pacijenata istovremeno lečenih sa ova dva leka.

Oralni kontraceptivi i druge farmakokinetičke interakcije

Doza levetiracetama od 1000 mg dnevno nije uticala na farmakokinetiku oralnih kontraceptiva (etinil-estradiol i levonorgestrel); endokrini parametri (luteinizirajući hormon i progesteron) nisu bili promenjeni. Doza levetiracetama od 2000 mg dnevno nije uticala na farmakokinetiku digoksina i varfarina; protrombinsko vreme nije bilo promenjeno. Paralelna primena sa digoksinom, oralnim kontraceptivima i varfarinom nije uticala na farmakokinetiku levetiracetama.

Laksativi

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

Hrana i alkohol

Hrana nije uticala na stepen resorpcije levetiracetama, ali se brzina resorpcije blago smanjila. 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. Kada žena planira trudnoću lečenje levetiracetamom treba razmotriti. Kao kod svih antiepileptika, nagli prekid terapije lekom levetiracetam treba izbegavati, jer to može izazvati probojne napade koji mogu imati ozbiljne posledice po majku i plod. Monoterapiju treba primenjivati kad god je to moguće. jer terapija kombinacijama antiepileptika može biti povezana sa većim rizikom od kongenitalnih malformacija u odnosu na monoterapiju, u zavisnosti od izbora kombinovanih antiepileptika.

Trudnoća

Veliki broj postmarketinških podataka o trudnicama koje su bile izložene monoterapiji levetiracetamom (više od 1800, od kojih su više od 1500 bile izložene levetiracetamu tokom prvog trimestra trudnoće) ne ukazuje na povećani rizik od većih kongenitalnih malformacija. Dostupni su samo ograničeni podaci o neurološkom razvoju dece izložene monoterapiji lekom Kepra *in utero*. Međutim trenutne epidemiološke studije (oko 100 dece) nisu pokazale povećani rizik od neurorazvojnih poremećaja ili zaostajanja u razvoju. Levetiracetam se može koristiti u trudnoći ako se nakon pažljive procene smatra da je to klinički neophodno. U tom slučaju preporučuje se najniža efektivna doza.

Fiziološke promene za vreme trudnoće mogu uticati na koncentraciju levetiracetama. Smanjenje koncentracije levetiracetama u plazmi je bilo primećeno za vreme trudnoće. Ovo smanjenje je više izraženo za vreme trećeg trimestra (do 60% od osnovne koncentracije pre trudnoće). Potrebno je obezbediti odgovarajući klinički nadzor trudnica koje su na terapiji levetiracetamom.

Dojenje

Levetiracetam se izlučuje u majčino mleko. Zbog toga se dojenje ne preporučuje. Ipak, ukoliko je lečenje levetiracetamom potrebno za vreme dojenja, odnos korist/rizik lečenja treba pažljivo razmotriti uzimajući u obzir značaj dojenja.

Plodnost

U studijama na životinjama nije primećen uticaj na plodnost (videti odeljak 5.3). Nema dostupnih kliničkih podataka, mogući rizik za ljude nije poznat.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Levetiracetam ima mali ili umeren uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Zbog mogućih individualnih razlika u osetljivosti, neki pacijenti mogu doživeti pospanost ili druge simptome povezane sa centralnim nervnim sistemom, naročito na početku lečenja ili posle povećanja doze. Zbog toga je kod tih pacijenata preporučeno oprez kada obavljaju poslove koji zahtevaju veštinu, npr. vožnja vozila ili upravljanje 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, pospanost, glavobolja, umor i vrtoglavica. Profil neželjenih dejstva prikazan u nastavku bazira se na analizi podataka sakupljenih iz placebo-kontrolisanih kliničkih ispitivanja svih ispitivanih indikacija, u kojima je levetiracetamom lečeno ukupno 3416 pacijenata. Ovi podaci su dopunjeni podacima iz odgovarajućih otvorenih produženih studija o upotrebi levetiracetama kao i postmarketinškim iskustvom. Bezbednosni profil levetiracetama uglavnom je sličan u svim starosnim grupama (odraslih i pedijatrijskih pacijenata) i svim odobrenim indikacijama za lečenje epilepsije.

Spisak neželjenih reakcija u tabelarnom prikazu

Neželjene reakcije zabeležene tokom kliničkih studija (odrasli, adolescenti, deca i odojčad starija od 1 meseca) i iz postmarketinškog iskustva navedene su u sledećoj tabeli prema sistemu klasifikacije organa (MedDra SOC) i prema učestalosti. Neželjene reakcije prikazane su u padajućem nizu u pogledu 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 ($< 1/10000$).

MedDRA organski sistem	Kategorija učestalosti			
	Veoma česta	Česta	Povremena	Retka
Infekcije i infestacije	nazofaringitis			infekcija
Poremećaji krvi i limfnog sistema			trombocitopenija, leukopenija	pancitopenija, neutropenija, agranulocitoza
Poremećaji imunskog sistema				reakcija na lek sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS), preosetljivost (uključujući angioedem i anafilksu)
Poremećaji metabolizma i ishrane		anoreksija	gubitak telesne mase, povećanje telesne mase	hiponatremija
Psihijatrijski poremećaji		depresija, netrpeljivost/agresivnost, anksioznost, insomnija, nervoza/razdražljivost	pokušaj samoubistva, suicidalne ideje, psihotični poremećaj, abnormalno ponašanje, halucinacije, bes, stanje zbunjenosti,	samoubistvo, poremećaji ličnosti, abnormalne misli, delirijum

			napad panike, emocionalna nestabilnost/ promene raspoloženja, agitacija	
Poremećaji nervnog sistema	pospanost, glavobolja	konvulzije, poremećaj ravnoteže, ošamućenost, letargija, tremor	amnezija, poremećaji pamćenja, abnormalna koordinacija/ ataksija, parestezija, smetnje u koncentraciji	horeoatetozna, diskinezija, hiperkinezija, poremećaji hodanja, encefalopatija
Poremećaji oka			diplopija, zamazljen vid	
Poremećaji uha i labirinta		vrtočlavinica		
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji		kašalj		
Gastrointestinalni poremećaji		bol u abdomenu, dijareja, dispepsija, povraćanje, nauzeja		pankreatitis
Hepatobilijarni poremećaji			abnormalni testovi funkcije jetre	otkazivanje funkcije jetre, hepatitis
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema				akutno oštećenje bubrega
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		osip	alopecija, ekcem, pruritus	toksična epidermalna nekroliza, sindrom <i>Stevens- Johnson</i> , multiformni eritem
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva			mišićna slabost, mijalgija	rabdomioliza i povećana koncentracija kreatin fosfokinaze u krvi*
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene		astenija/umor		
Povrede, trovanja i proceduralne komplikacije			povreda	

* Prevalenca je značajno veća kod japanskih pacijenata u poređenju sa pacijentima koji nisu japanskog porekla.

Opis odabranih neželjenih reakcija

Rizik od anoreksije je veći kada je levetiracetam primenjen paralelno sa topiramatom.

U nekoliko slučajeva alopecije, došlo je do oporavka po prestanku primene levetiracetama.

Supresija koštane srži indentifikovana je u nekim od slučajeva pancitopenije.

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

Pedijatrijska populacija

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

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

Profil neželjenih reakcija levetiracetama je, uopšteno gledano, sličan u svim starosnim grupama i kod svih odobrenih indikacija za lečenje epilepsije. Kod pedijatrijskih pacijenata, podaci o bezbednosti u placebo-kontrolisanim kliničkim studijama bili su konzistentni sa bezbednosnim profilom levetiracetama kod odraslih, osim kod 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, češće je bilo prijavljeno povraćanje (veoma često, 11,2%), agitacija (često, 3,4%), promene raspoloženja (često, 2,1%), emocionalna nestabilnost (često, 1,7%), agresivnost (često, 8,2%), abnormalno ponašanje (često, 5,6%) i letargija (često, 3,9%), nego u drugim starosnim grupama ili u odnosu na ukupan sigurnosni profil. Kod odojčadi i dece uzrasta od 1 meseca do manje od 4 godine, češće su bili prijavljeni razdražljivost (veoma često, 11,7%) i poremećaj koordinacije (često, 3,3%), nego u drugim starosnim grupama ili u odnosu na ukupan bezbednosni profil.

Dvostruko slepa, placebo-kontrolisana pedijatrijska studija bezbednosti sa dizajnom neinferiornosti, ocenila je kognitivna i neuropsihološka dejstva levetiracetama kod dece uzrasta od 4 do 16 godina sa parcijalnim napadima. Zaključeno je da se lek Keppra nije razlikovao (pokazao se da nije inferioran) od placeba po pitanju promene od početne vrednosti na *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 kod pacijenata lečenih levetiracetamom u odnosu na agresivno ponašanje mereno na standardizovan i sistematičan način korišćenjem validiranog instrumenta (*CBCL – Achenbach Child Behaviour Checklist*). Međutim, ispitanici koji su uzimali levetiracetam u dugotrajnoj, otvorenoj studiji praćenja, u proseku nisu doživeli pogoršanje u svom ponašanju i emocionalnom funkcionisanju; posebno merenja agresivnog ponašanja nisu bila lošija u odnosu na početnu vrednost.

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije

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

Pospanost, agitacija, agresivnost, smanjen nivo rasuđivanja, depresija disanja i koma su zabeleženi kod predoziranja lekom Keppra.

Terapija

Posle akutnog predoziranja, želudac se može isprazniti gastričnom lavažom ili izazivanjem povraćanja. Nema specifičnog antidota za levetiracetam. Lečenje predoziranja treba da bude simptomatsko i može da uključi hemodijalizu. Ekstrakciona efikasnost dializatora 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 ukazuju da levetiracetam ne menja osnovne ćelijske karakteristike i normalnu neurotransmisiju.

In vitro studije pokazuju da levetiracetam utiče na nivo Ca^{2+} u neuronima delimičnom inhibicijom tipa N Ca^{2+} kanala i smanjenjem oslobađanja Ca^{2+} iz intraneuronskih depoa. Pored toga, on delimično poništava cinkom i β -karbolinima izazvanu redukciju gabergičke (GABA) i glicinergičke transmisije. 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 vezi sa jačinom njihove antikonvulzivne zaštite na audiogenim modelima epilepsije kod miševa. Ovaj nalaz ukazuje da interakcija između levetiracetama i sinaptičkog vezikularnog proteina 2A izgleda doprinosi antiepileptičkom mehanizmu dejstva leka.

Farmakodinamski efekti

Levetiracetam pruža zaštitu od napada kod velikog broja životinjskih modela parcijalnih i primarno generalizovanih napada i nema prokonvulzivan efekat. Primarni metabolit je neaktivan. Kod ljudi je aktivnost kod stanja parcijalne i generalizovane epilepsije (epileptiformno pražnjenje/fotoparoksizmalni odgovor) potvrdila široki spektar farmakološkog profila levetiracetama.

Klinička efikasnost i bezbednost

Dodatna terapija u lečenju parcijalnih napada sa sekundarnom generalizacijom ili bez nje kod odraslih, adolescenata, dece i dojučadi starijih od 1 meseca sa epilepsijom.

Kod odraslih je efikasnost levetiracetama bila pokazana u 3 dvostruko-slepe, placebo-kontrolisane studije sa 1000 mg, 2000 mg ili 3000 mg/dan, dato u 2 podeljene doze, sa trajanjem lečenja do 18 nedelja. Analizom sakupljenih podataka utvrđeno je da je procenat pacijenata koji su postigli za 50% ili veće smanjenje u odnosu na početnu učestalost parcijalnih iznenadnih napada nedeljno uz stabilnu dozu (12/14 nedelja) bio

27,7%, 31,6% i 41,3% za pacijente sa 1000 mg, 2000 mg ili 3000 mg levetiracetama, odnosno 12,6% za pacijente na placebo.

Pedijatrijska populacija

Kod pedijatrijskih pacijenata (uzrasta 4 do 16 godina), efikasnost levetiracetama je utvrđena u dvostruko-slepoj, placebo-kontrolisanoj studiji, koja je uključila 198 pacijenata i lečenje u trajanju od 14 nedelja. 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 u odnosu na početnu učestalost parcijalnih napada nedeljno. Nastavkom dugotrajnog lečenja, 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 ustanovljena u dvostruko-slepoj, placebo-kontrolisanoj studiji, koja je uključila 116 pacijenata i lečenje u trajanju od 5 dana. U ovoj studiji pacijentima je bila propisana dnevna doza oralnog rastvora od 20 mg/kg, 25 mg/kg, 40 mg/kg ili 50 mg/kg, a titracija doze je izvršena prema njihovom uzrastu. 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 dece uzrasta 6 meseci do manje od 4 godine, bila je korišćena u ovoj studiji. Ukupna dnevna doza je bila primenjena dva puta dnevno.

Primarni parametar efikasnosti je bila stopa pacijenata sa kliničkim odgovorom (procenat pacijenata sa $\geq 50\%$ smanjenjem prosečne učestalosti parcijalnih napada na dan u odnosu na početnu), ocenjena od strane nezavisnog (maskiranog) centralnog evaluatora uz korišćenje 48-časovnog video EEG. Analiza efikasnosti je izvršena na 109 pacijenata koji su imali video EEG najmanje 24 sata na početku studije, i u periodu evaluacije. Za 43,6% pacijenata lečenih levetiracetamom i 19,6% pacijenata na placebo procenjeno je da su imali klinički odgovor. Rezultati su konzistentni kroz sve starosne grupe. Nastavkom dugotrajnog lečenja, 8,6% pacijenata je bilo bez napada najmanje 6 meseci i 7,8% je bilo bez napada najmanje 1 godinu.

35 odojčadi mladih od 1 godine sa parcijalnim napadima je bilo uključeno u placebo kontrolisane kliničke studije, a od toga je samo 13 bilo uzrasta < 6 meseci.

Monoterapija u lečenju parcijalnih iznenadnih napada sa sekundarnom generalizacijom ili bez nje kod pacijenata starijih od 16 godina sa novodijagnostikovanom epilepsijom.

Efikasnost levetiracetama kao monoterapije je utvrđena u dvostruko-slepoj studiji kod paralelnih grupa sa 576 pacijenata uzrasta od 16 godina ili starijih sa novo- ili nedavno dijagnostikovanom epilepsijom koja je pokazala da levetiracetam nije ništa slabiji u poređenju sa karbamazepinom sa kontrolisanim oslobađanjem (CR). Pacijenti su morali da budu isključivo sa spontanim parcijalnim napadima ili sa generalizovanim tonično-kloničnim napadima. Pacijenti su bili randomizirani za terapiju karbamazepinom CR 400-1200 mg/dan ili levetiracetamom 1000-3000 mg/dan, a trajanje lečenja bilo je do 121. nedelje u zavisnosti od odgovora.

Šestomesečni period bez napada je bio 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 12 meseci (56,6% ispitanika na levetiracetamu, odnosno 58,5% na karbamazepinu CR).

U studiji koja je odražavala kliničku praksu, paralelno lečenje antiepilepticima moglo je biti obustavljeno kod ograničenog broja pacijenata koji su reagovali 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 utvrđena je u dvostruko-slepoj, placebo-kontrolisanoj studiji koja je trajala 16 nedelja, kod pacijenata uzrasta 12 godina ili starijih koji su imali idiopatsku generalizovanu epilepsiju sa

miokloničnim napadima u različitim sindromima. Većina pacijenata imala je juvenilnu miokloničnu epilepsiju.

U ovoj studiji, doza levetiracetama bila je 3000 mg/dnevno data u 2 podeljene doze.

Ukupno 58,3% levetiracetamom lečenih pacijenata i 23,3% pacijenata na placebo imalo je za najmanje 50% smanjenje dana sa miokloničnim napadima nedeljno. Nastavkom dugotrajnog lečenja, 28,6% pacijenata bilo je bez miokloničnih napada najmanje 6 meseci i 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 utvrđena je u 24-nedeljnoj dvostruko-slepoj, placebo-kontrolisanoj studiji koja je uključila odrasle, adolescente i ograničen broj dece koji su imali idiopatsku generalizovanu epilepsiju sa primarno generalizovanim tonično-kloničnim (PGTC) napadima u različitim sindromima (juvenilna mioklonična epilepsija, juvenilna absans epilepsija, dečja absans epilepsija ili epilepsija sa grand mal napadima kod buđenja). U ovoj studiji, doza levetiracetama bila je 3000 mg/dnevno za odrasle i adolescente odnosno 60 mg/kg/dan za decu, data u 2 podeljene doze.

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

5.2. Farmakokinetički podaci

Levetiracetam je dobro rastvorljiva supstanca koja dobro prolazi biološke membrane. Farmakokinetički profil je linearan sa niskom varijabilnošću među ispitanicima kao i kod pojedinačnog ispitanika. Posle ponovljene primene nema promene klirensa. Nema dokaza o bilo kakvoj relevantnoj varijabilnosti koja se odnosi na pol, rasu ili cirkadijalni ritam. Farmakokinetički profil je uporediv kod zdravih dobrovoljaca i kod pacijenata sa epilepsijom.

Zahvaljujući njegovoj potpunoj i linearnoj resorpciji, nivoi 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.

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

Odrasli i adolescenti

Resorpcija

Levetiracetam se brzo resorbuje posle oralne primene. Oralna apsolutna bioraspodivnost je blizu 100%.

Maksimalne koncentracije u plazmi (C_{max}) se postižu za 1,3 sata posle uzimanja doze. Ravnotežno stanje je postignuto posle dva dana primene dva puta dnevno.

Maksimalne koncentracije (C_{max}) su uglavnom 31 mikrogram /mL posle jedne doze od 1000 mg odnosno 43 mikrogram /mL posle ponovljene doze od 1000 mg primenjene dva puta dnevno.

Stepen resorpcije ne zavisi od doze i ne menja se u prisustvu hrane.

Distribucija

Podaci o distribuciji u tkiva nisu dostupni kod ljudi.

Levetiracetam i 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 bliska ukupnom volumenu tečnosti u organizmu.

Biotransformacija

Levetiracetam se značajno ne metaboliše kod ljudi. Glavni metabolički put (24% doze) je enzimska hidroliza acetamidne grupe. Produkcija primarnog metabolita ucb L057 nije u vezi sa izooblicima hepatičkog citohroma P₄₅₀. Hidroliza acetamidne grupe vrši se u mnogim tkivima uključujući i krvne ćelije. Metabolit ucb L057 je farmakološki neaktivan.

Dva manje prisutna metabolita su takođe identifikovana. Jedan je dobijen hidroksilacijom pirolidonskog prstena (1,6% doze), a drugi otvaranjem pirolidonskog prstena (0,9% doze). Ostale neidentifikovane komponente čine samo 0,6% doze.

Interkonverzija enantiomera nije evidentirana *in vivo* ni za levetiracetam ni za njegov primarni metabolit.

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

U kulturi humanih hepatocita levetiracetam je imao mali ili nije imao efekat 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 pokazuju da se ne očekuje značajna indukcija enzima *in vivo*. Zbog toga, interakcija leka Keppra sa drugim supstancama, i obrnuto, nije verovatna.

Eliminacija

Poluvreme eliminacije u plazmi je kod odraslih iznosilo 7±1 sati i nije variralo 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 oko 95% doze (približno 93% doze se izlučilo za 48 sati). Izlučivanje putem fecesa je iznosilo samo 0,3% doze.

Kumulativno izlučivanje levetiracetama putem urina je iznosilo 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 je levetiracetam izlučen glomerularnom filtracijom sa naknadnom tubularnom reapsorpcijom i da je primarni metabolit osim glomerularnom filtracijom izlučen i aktivnom tubularnom sekrecijom.

Eliminacija levetiracetama je povezana sa klirensom kreatinina.

Stariji

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

Oštećena funkcija bubrega

Telesni klirens levetiracetama i njegovog primarnog metabolita je u vezi sa klirensom kreatinina. Zato se preporučuje prilagođavanje dnevne doze održavanja leka Keppra, na osnovu klirensa kreatinina kod pacijenata sa umerenom i teškom renalnom insuficijencijom (videti odeljak 4.2).

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

Frakcijsko uklanjanje levetiracetama bilo je 51% za vreme uobičajene 4-satne dijalize.

Oštećena funkcija jetre

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

Pedijatrijska populacija

Deca (4 do 12 godina)

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

Posle primene ponovljene oralne doze (20 do 60 mg/kg/dan) deci sa epilepsijom (4 do 12 godina), levetiracetam je bio brzo resorbovan. Maksimalna koncentracija u plazmi izmerena je 0,5 do 1,0 sat nakon doziranja. Linearna i dozno proporcionalna povećanja su uočena za maksimalne koncentracije u plazmi i površinu ispod krive. Poluvreme eliminacije bilo je oko 5 sati. Telesni klirens je bio 1,1 mL/min/kg.

Odojčad i deca (1 mesec do 4 godine)

Nakon primene pojedinačne doze (20 mg/kg) 100 mg/mL oralnog rastvora, deci sa epilepsijom (1 mesec do 4 godine), levetiracetam se brzo resorbovao i maksimalne koncentracije u plazmi su bile izmerene približno 1 sat nakon doziranja. Farmakokinetički rezultati su pokazali da je poluvreme eliminacije bilo kraće (5,3 h) nego kod odraslih (7,2 h), a klirens je bio 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 klirensom (klirens se povećao sa povećanjem telesne mase) i volumenom distribucije. Uzrast je takođe imao uticaja na oba parametra. Ovaj efekat je bio naročito izražen kod mlađe odojčadi, i opadao je sa godinama da bi postao neznatan oko uzrasta od 4 godine.

U obe populacione farmakokinetičke analize, povećanje klirensa levetiracetama iznosilo je oko 20% kada je bio primenjivan zajedno sa antiepilepticima koji indukuju enzime.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

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

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

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

Dve embrio-fetalne razvojne (*embryo-fetal development*, EFD) studije bile su izvedene na pacovima sa 400, 1200 i 3600 mg/kg/dan. Kod 3600 mg/kg/dan, u samo jednoj od 2 EFD studije, došlo je do blagog smanjenja telesne mase fetusa udruženog sa marginalnim povećanjem skeletnih varijacija/minornih anomalija. Nije bilo uticaja na mortalitet embriona i nije povećana incidenca malformacija. Nivo kod kojeg se nisu primetila neželjena dejstva (*No Observed Adverse Effect Level*, NOAEL) je bio 3600 mg/kg/dan za gravidne ženke pacova (12 puta više od MRHD-a na mg/m²) i 1200 mg/kg/dan za fetuse.

Četiri embrio-fetalne razvojne studije su bile izvedene sa kunićima sa dozama od 200, 600, 800, 1200 i 1800 mg/kg/dan. Doza od 1800 mg/kg/dan izazvala je značajnu toksičnost kod majki i smanjenje telesne

mase fetusa udruženo sa povećanom incidencijom fetusa sa kardiovaskularnim/skeletnim anomalijama. NOAEL je bio <200 mg/kg/dan za majke i 200 mg/kg/dan za fetuse (jednako MRHD na mg/m²).

Peri- i postnatalna studija razvoja je bila izvedena na pacovima sa dozama levetiracetama od 70, 350 i 1800 mg/kg/dan. NOAEL je bio ≥1800 mg/kg/dan za F0 ženke, i za preživljavanje, rast i razvoj F1 mladunaca do prestanka dojenja (6 puta više od MRHD-a na mg/m²).

Neonatalne i juvenilne životinjske studije na pacovima i psima su pokazale da nije bilo neželjenih efekata primećenih u bilo kojoj od uobičajenih krajnjih tački razvoja ili sazrevanja kod doza do 1800 mg/kg/dan (6 do 17 puta više od MRHD-a na mg/m²).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Sastav jezgra tablete:

Kroskarmeloza-natrijum

Makrogol 6000

Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni

Magnezijum-stearat

Sastav omotača:

Keppra, film tableta, 250 mg

Opadry Blue 85F20694:

Polivinil alkohol, delimično hidrolizovan

Titan-dioksid (E171)

Makrogol 3350

Talk

FD&C blue No.2/indigo carmine aluminium lake (E132)

Keppra, film tableta, 500 mg

Opadry Yellow 85F32004:

Polivinil alkohol, delimično hidrolizovan

Titan-dioksid (E171)

Makrogol 3350

Talk

Gvožđe-oksidi, žuti (E172)

Keppra, film tableta, 1000 mg

Opadry White 85F18422:

Polivinil alkohol, delimično hidrolizovan

Titan-dioksid (E171)

Makrogol 3350

Talk

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenjivo.

6.3. Rok upotrebe

3 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je Aluminijum/PVC blister.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 6 blistera sa po 10 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)

Bilo koji neiskorišćeni lek ili otpadni materijal treba ukloniti u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

MEDIS PHARMA D.O.O. BEOGRAD, Milutina Milankovića 11b, Beograd - Novi Beograd,

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

Broj poslednje obnove dozvole:

Keppra, film tableta, 250 mg: 515-01-04382-18-001

Keppra, film tableta, 500 mg: 515-01-04383-18-001

Keppra, film tableta, 1000 mg: 515-01-04384-18-001

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

Datum prve dozvole: 01.04.2009.

Datum poslednje obnove dozvole: 01.10.2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Oktoibar 2019.