

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Levetiracetam Mylan 250 mg filmsko obložene tablete

Levetiracetam Mylan 500 mg filmsko obložene tablete

Levetiracetam Mylan 1000 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena 250 mg tableta vsebuje 250 mg levetiracetama.

Ena 500 mg tableta vsebuje 500 mg levetiracetama.

Ena 1000 mg tableta vsebuje 1000 mg levetiracetama.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

250 mg tablete:

Bela, okrogla, bikonveksna filmsko obložena tableta velikosti 10 mm z zaobljenim robom ter z vtisnjeno oznako »M« nad »613« na eni strani in brez oznake na drugi strani. Razdelilna zareza je namenjena le delitvi tablete za lažje požiranje in ne delitvi na dva enaka odmerka.

500 mg tablete:

Bela, podolgovata, bikonveksna filmsko obložena tableta velikosti 8 mm x 17 mm z zaobljenim robom ter z vtisnjeno oznako »M« nad »615« na eni strani in brez oznake na drugi strani. Razdelilna zareza je namenjena le delitvi tablete za lažje požiranje in ne delitvi na dva enaka odmerka.

1000 mg tablete:

Bela, podolgovata, bikonveksna filmsko obložena tableta z zaobljenim robom velikosti 10 mm x 21 mm z vtisnjeno oznako »M« nad »619« na eni strani in brez oznake na drugi strani. Razdelilna zareza je namenjena le delitvi tablete za lažje požiranje in ne delitvi na dva enaka odmerka.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Levetiracetam Mylan je indicirano za samostojno zdravljenje parcialnih epileptičnih napadov s sekundarno generalizacijo ali brez nje pri odraslih in mladostnikih, starejših od 16 let, z na novo ugotovljeno epilepsijo.

Zdravilo Levetiracetam Mylan je indicirano za dodatno zdravljenje:

- parcialnih epileptičnih napadov s sekundarno generalizacijo ali brez nje pri odraslih, mladostnikih, otrocih in dojenčkih, starejših od 1 meseca, z epilepsijo.
- miokloničnih epileptičnih napadov pri odraslih in mladostnikih, starejših od 12 let, z juvenilno mioklonično epilepsijo.
- primarnih generaliziranih tonično-kloničnih epileptičnih napadov pri odraslih in mladostnikih, starejših od 12 let, z idiopatično generalizirano epilepsijo.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Samostojno zdravljenje pri odraslih in mladostnikih, starejših od 16 let

Priporočeni začetni odmerek je 250 mg dvakrat na dan. Po dveh tednih zdravljenja je treba odmerek povečati na začetni terapevtski odmerek 500 mg dvakrat na dan. Odmerek se nato lahko nadalje povečuje za 250 mg dvakrat na dan, in sicer na vsaka dva tedna, odvisno od kliničnega odziva. Največji odmerek je 1500 mg dvakrat na dan.

Dodatno zdravljenje pri odraslih (starih 18 let in več) ter mladostnikih (starih od 12 do 17 let) s telesno maso 50 kg ali več

Začetni terapevtski odmerek je 500 mg dvakrat na dan. S tem odmerkom se lahko začne na prvi dan zdravljenja.

Glede na klinični odziv in prenašanje zdravila se lahko dnevni odmerek poveča do 1500 mg dvakrat na dan. Odmerek se lahko poveča ali zmanjša za 500 mg dvakrat na dan na vsaka dva do štiri tedne.

Prekinitev

Če je treba zdravljenje z levetiracetamom prekiniti je priporočljivo zdravljenje opustiti postopno (npr. pri odraslih in mladostnikih, težkih več kot 50 kg: zmanjševanje odmerka za 500 mg dvakrat na dan na vsaka dva tedna do štiri tedne; pri dojenčkih, starejših od 6 mesecev, otrocih in mladostnikih s telesno maso manj kot 50 kg: zmanjšanje odmerka ne sme preseči 10 mg/kg dvakrat na dan vsaka dva tedna; pri dojenčkih (mlajših od 6 mesecev): zmanjšanje odmerka ne sme preseči 7 mg/kg dvakrat na dan vsaka dva tedna).

Posebne skupine bolnikov

Starostniki (stari 65 let in več)

Prilagoditev odmerka se priporoča pri starejših bolnikih z okvaro delovanja ledvic (glejte »Okvara ledvic« spodaj).

Okvara ledvic

Dnevni odmerek je treba prilagoditi glede na delovanje ledvic pri vsakem bolniku posebej.

Pri odraslih bolnikih je treba odmerek prilagoditi v skladu s preglednico v nadaljevanju. Za uporabo preglednice odmerjanja je treba predhodno oceniti bolnikov kreatininski očistek (CL_{Cr}) v ml/min. CL_{Cr} v ml/min se pri odraslih in mladostnikih, s telesno maso 50 kg ali več, lahko oceni z določitvijo kreatinina v serumu (mg/dl) po formuli:

$$\text{CL}_{\text{Cr}} \text{ (ml/min)} = \frac{[140 - \text{starost (leta)}] \times \text{telesna masa (kg)}}{72 \times \text{koncentracija kreatinina v serumu (mg/dl)}} \quad (\times 0,85 \text{ za ženske})$$

CL_{Cr} se nato prilagodi na telesno površino (BSA-"body surface area") po naslednji formuli:

$$\text{CL}_{\text{Cr}} \text{ (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = \frac{\text{CL}_{\text{Cr}} \text{ (ml/min)}}{\text{BSA bolnika (m}^2\text{)}} \times 1,73$$

Prilagoditev odmerka pri odraslih in mladostnikih s telesno maso, večjo od 50 kg, in z okvaro delovanja ledvic:

Skupina	Kreatinski očistek (ml/min/1,73 m ²)	Odmerek in pogostnost
Normalno	> 80	500 do 1500 mg dvakrat na dan
Blago	50–79	500 do 1000 mg dvakrat na dan
Zmerno	30–49	250 do 750 mg dvakrat na dan
Hudo	< 30	250 do 500 mg dvakrat na dan
Bolniki s končno odpovedjo ledvic, ki se zdravijo z dializo ⁽¹⁾	–	500 do 1000 mg enkrat na dan ⁽²⁾

⁽¹⁾ Prvi dan zdravljenja z levetiracetamom je priporočljiv začetni odmerek 750 mg.

⁽²⁾ Po dializi je priporočljiv dodatni odmerek od 250 do 500 mg.

Pri otrocih z okvaro ledvic je treba odmerek levetiracetama prilagoditi glede na delovanje ledvic, saj je očistek levetiracetama povezan z delovanjem ledvic. To priporočilo temelji na študiji pri odraslih bolnikih z okvaro ledvic.

CL_{Cr} v ml/min/1,73 m² je pri mlajših mladostnikih, otrocih in dojenčkih mogoče oceniti z določitvijo kreatinina v serumu (mg/dl) z uporabo naslednje formule (Schwartzova formula):

$$CL_{Cr} \text{ (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = \frac{\text{telesna višina (cm)} \times ks}{\text{koncentracija kreatinina v serumu (mg/dl)}}$$

ks = 0,45 pri dojenčkih, mlajših od 1 leta;

ks = 0,55 pri otrocih, mlajših od 13 let in mladostnicah;

ks = 0,7 pri mladostnikih moškega spola

Prilagoditev odmerka pri dojenčkih, otrocih in mladostnikih s telesno maso, manjšo od 50 kg, in z okvaro delovanja ledvic:

Skupina	Kreatinski očistek (ml/min/1,73 m ²)	Odmerek in pogostnost ⁽¹⁾	
		Dojenčki, stari od 1 meseca do manj kot 6 mesecev	Dojenčki, stari od 6 do 23 mesecev, otroci in mladostniki s telesno maso, manjšo od 50 kg
Normalno	> 80	7 do 21 mg/kg (0,07 do 0,21 ml/kg) dvakrat na dan	10 do 30 mg/kg (0,10 do 0,30 ml/kg) dvakrat na dan
Blago	50–79	7 do 14 mg/kg (0,07 do 0,14 ml/kg) dvakrat na dan	10 do 20 mg/kg (0,10 do 0,20 ml/kg) dvakrat na dan
Zmerno	30–49	3,5 do 10,5 mg/kg (0,035 do 0,105 ml/kg) dvakrat na dan	5 do 15 mg/kg (0,05 do 0,15 ml/kg) dvakrat na dan
Hudo	< 30	3,5 do 7 mg/kg (0,035 do 0,07 ml/kg) dvakrat na dan	5 do 10 mg/kg (0,05 do 0,10 ml/kg) dvakrat na dan
Bolniki s končno odpovedjo ledvic, ki se zdravijo z dializo ⁽¹⁾	–	7 do 14 mg/kg (0,07 do 0,14 ml/kg) enkrat na dan ⁽²⁾ ⁽⁴⁾	10 do 20 mg/kg (0,10 do 0,20 ml/kg) enkrat na dan ⁽³⁾ ⁽⁵⁾

⁽¹⁾ Pri odmerkih, manjših od 250 mg, pri odmerkih, ki niso večkratniki od 250 mg in priporočenega odmerjanja zato zato ne more doseči z večimi tabletami in pri bolnikih, ki ne morejo požirati tablet, je treba uporabiti peroralno raztopino.

⁽²⁾ Na prvi dan zdravljenja z levetiracetamom je priporočljiv začetni odmerek 10,5 mg/kg (0,105 ml/kg).

⁽³⁾ Na prvi dan zdravljenja z levetiracetamom je priporočljiv začetni odmerek 15 mg/kg (0,15 ml/kg).

⁽⁴⁾ Po dializi je priporočljiv dodatni odmerek od 3,5 do 7 mg/kg (0,035 do 0,07 ml/kg).

⁽⁵⁾ Po dializi je priporočljiv dodatni odmerek od 5 do 10 mg/kg (0,05 do 0,10 ml/kg).

Okvara jeter

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter odmerka ni treba prilagajati. Pri bolnikih s hudo okvaro jeter s kreatininskim očistkom ne moremo vedno pravilno oceniti stopnje odpovedi ledvic.

Zato je dnevni vzdrževalni odmerek priporočljivo zmanjšati za 50 %, če je kreatininski očistek manjši od 60 ml/min/1,73 m².

Pediatrična populacija

Zdravnik mora glede na bolnikovo starost, telesno maso in odmerek predpisati najprimernejšo farmacevtsko obliko, velikost pakiranja in jakost.

Oblika tablet ni prilagojena uporabi pri dojenčkih in otrocih, mlajših od 6 let. Pri tej populaciji je najprimernejša oblika za uporabo peroralna raztopina. Poleg tega tablete zaradi jakosti odmerkov niso primerne za začetno zdravljenje pri otrocih s telesno maso, manjšo od 25 kg, bolnikih, ki ne morejo pogoltniti tablet, in za uporabo odmerkov, manjših od 250 mg. V zgoraj navedenih primerih je treba uporabiti peroralno raztopino.

Samostojno zdravljenje

Varnost in učinkovitost levetiracetama za samostojno zdravljenje pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 16 let, nista bili dokazani. Na razpolago ni nobenih podatkov.

Dodatno zdravljenje pri dojenčkih (starih od 6 do 23 mesecev), otrocih (starih od 2 do 11 let) in mladostnikih (starih od 12 do 17 let) s telesno maso, manjšo od 50 kg

Pri dojenčkih in otrocih, mlajših od 6 let, se levetiracetam uporablja v obliki peroralne raztopine.

Za otroke, stare 6 let in več, se mora pri odmerkih, manjših od 250 mg, pri odmerkih, ki niso večkratniki od 250 mg in se zato priporočenega odmerjanja ne more doseči z večimi tabletami in pri bolnikih, ki ne morejo požirati tablet, uporabiti peroralna raztopina.

Uporabiti je treba najmanjši učinkovit odmerek. Začetni odmerek za otroka ali mladostnika, s telesno maso 25 kg, je 250 mg dvakrat na dan z največjim odmerkom 750 mg dvakrat na dan.

Pri otrocih, s telesno maso 50 kg ali več, je odmerjanje enako kot pri odraslih.

Dopolnilno zdravljenje pri dojenčkih, starih od 1 meseca do manj kot 6 mesecev

Pri dojenčkih je treba uporabljati levetiracetam v obliki peroralne raztopine.

Način uporabe

Bolnik mora filmsko obložene tablete jemati peroralno. Pogoltniti jih mora z zadostno količino tekočine. Jemlje jih lahko skupaj s hrano ali brez nje. Dnevni odmerek mora zaužiti v dveh enakih odmerkih.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na zdravilno učinkovino, druge pirolidonske derivate ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Akutna poškodba ledvic

Uporaba levetiracetama je bila zelo redko povezana z akutno poškodbo ledvic, ki se lahko pojavi v razponu od nekaj dni do nekaj mesecev od uporabe.

Okvara ledvic

Pri dajanju levetiracetama bolnikom z okvaro ledvic bo odmerek mogoče treba prilagoditi. Pri bolnikih s hudo okvaro delovanja jeter je pred izbiro odmerka priporočljivo oceniti delovanje ledvic (glejte poglavje 4.2).

Krvna slika

V redkih primerih, običajno na začetku zdravljenja, so opisali zmanjšanje števila krvnih celic (nevtropenija, agranulocitoza, levkopenija, trombocitopenija in pancitopenija) v povezavi z uporabo levetiracetama.

Priporoča se določitev celotne krvne slike pri bolnikih, ki so zelo slabotni, imajo pireksijo, ponavljajoče se okužbe ali motnje v koagulaciji (glejte poglavje 4.8)

Samomor

Pri bolnikih, ki so se zdravili z antiepileptičnimi učinkovinami (vključno z levetiracetamom), so poročali o samomorih, poskusih samomora, samomorilnem mišljenju in vedenju. Meta-analiza randomiziranih kliničnih preskušanj antiepileptičnih učinkovin, nadzorovanih s placebom, je pokazala majhno povečanje tveganja za pojav samomorilnega mišljenja in vedenja. Mehanizem tega tveganja ni znan.

Bolnike je treba spremljati zaradi morebitnega pojava znakov depresije in/ali samomorilnega mišljenja in vedenja ter razmisliti o uvedbi ustreznega zdravljenja. Bolnikom (in njihovim skrbnikom) je treba svetovati, da morajo v primeru pojava znakov depresije in/ali samomorilnega mišljenja ali vedenja poiskati zdravniško pomoč.

Pediatrična populacija

Levetiracetam v obliki tablet ni prilagojen za uporabo pri dojenčkih in otrocih, mlajših od 6 let.

Podatki, ki so na voljo pri otrocih, ne kažejo vpliva na rast in spolno dozorevanje. Vendar pa dolgoročni učinki na sposobnost učenja, inteligenco, rast, delovanje žlez z notranjim izločanjem, spolno dozorevanje in rodnost pri otrocih ostajajo neznani.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Antiepileptična zdravila

Podatki iz kliničnih študij, izvedenih pri odraslih, pred prihodom zdravila na trg kažejo, da levetiracetam ne vpliva na serumske koncentracije drugih antiepileptikov (fenitoina, karbamazepina, valprojske kisline, fenobarbitala, lamotrigina, gabapentina in primidona), ter da ta antiepileptična zdravila ne vplivajo na farmakokinetiko levetiracetama.

Tako kot pri odraslih tudi pri pediatričnih bolnikih, ki so prejeli levetiracetam v odmerkih do 60 mg/kg/dan, niso zasledili dokazov o klinično pomembnem medsebojnem delovanju z drugimi zdravili.

Retrospektivna ocena farmakokinetičnih medsebojnih delovanj pri otrocih in mladostnikih z epilepsijo (starih od 4 do 17 let) je potrdila, da dodatno zdravljenje s peroralno danim levetiracetamom ni vplivalo na serumske koncentracije sočasno danega karbamazepina in valproata v stanju dinamičnega ravnovesja. Vendar pa podatki nakazujejo, da je pri otrocih, ki se zdravijo z antiepileptičnimi zdravili, ki inducirajo encime, očistek levetiracetama višji za 20 %. Prilagoditev odmerjanja ni potrebna.

Probenecid

Ugotovili so, da probenecid (500 mg štirikrat na dan), ki zavira ledvično tubulno sekrecijo, zavre ledvični očistek primarnega presnovka, ne pa tudi levetiracetama. Koncentracija primarnega presnovka kljub temu ostane nizka.

Metotreksat

Poročali so, da sočasna uporaba levetiracetama in metotreksata zmanjša očistek metotreksata, zaradi česar je koncentracija metotreksata v krvi zvišana/podaljšana do potencialno toksična. Pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo z obema učinkovinama, je potrebno skrbno klinično spremljanje koncentracije metotreksata in levetiracetama v krvi.

Peroralni kontraceptivi in druga farmakokinetična medsebojna delovanja

Levetiracetam v odmerku 1000 mg na dan ni vplival na farmakokinetiko peroralnih kontraceptivov (etinilestradiol in levonorgestrel). Vrednosti endokrinih parametrov (luteinizirajoči hormon in progesteron) se niso spremenile. Levetiracetam v odmerku 2000 mg na dan ni vplival na farmakokinetiko digoksina in varfarina. Vrednosti protrombinskega časa se niso spremenile. Sočasna uporaba digoksina, peroralnih kontraceptivov in varfarina ni vplivala na farmakokinetiko levetiracetama.

Odvajala

Obstajajo posamezna poročila o zmanjšani učinkovitosti levetiracetama pri sočasni uporabi makrogola, ki je osmotsko odvajalo in levetiracetama. Zaradi tega se makrogola ne sme jemati peroralno eno uro pred in eno uro po jemanju levetiracetama.

Hrana in alkohol

Hrana ne vpliva na obseg absorpcije levetiracetama, vendar pa rahlo zmanjšuje hitrost absorpcije. Podatkov o medsebojnem delovanju levetiracetama in alkohola ni na voljo.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatki, dobljeni v obdobju trženja iz več prospektivnih registrov nosečnosti, so dokumentirali izide pri več kot 1000 ženskah, ki so bile izpostavljene samostojnemu zdravljenju z levetiracetamom med prvim trimesečjem nosečnosti. Na splošno ti podatki ne kažejo na znatno povečanje tveganja za večje prirojene malformacije, čeprav teratogenega tveganja ni mogoče popolnoma izključiti. Zdravljenje z več antiepileptičnimi zdravili je povezano z večjim tveganjem za prirojene malformacije kot samostojno zdravljenje. Zaradi tega je treba razmisliti o samostojnem zdravljenju. Študije na živalih so pokazale škodljiv vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Uporaba zdravila Levetiracetam Mylan med nosečnostjo in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo kontracepcije, ni priporočljiva, razen če ni klinično potrebno.

Fiziološke spremembe med nosečnostjo lahko vplivajo na koncentracijo levetiracetama. V času nosečnosti so opazili zmanjšanje koncentracij levetiracetama v plazmi. To zmanjšanje koncentracije je bolj izrazito v času tretjega trimesečja (do 60 % glede na običajno koncentracijo pred nosečnostjo). Zagotoviti je treba ustrezno klinično spremljanje nosečnic, ki se zdravijo z levetiracetamom. Prekinitev antiepileptičnega zdravljenja lahko povzroči poslabšanje bolezni, kar je lahko škodljivo tako za mater kot za plod.

Dojenje

Levetiracetam se izloča v materino mleko, zato med zdravljenjem dojenje ni priporočljivo.

Če je zdravljenje z levetiracetamom v obdobju dojenja potrebno, je treba pretehtati razmerje med koristjo in tveganjem zdravljenja, pri čemer je treba upoštevati pomembnost dojenja.

Plodnost

V študijah na živalih vpliva na plodnost niso odkrili (glejte poglavje 5.3). Kliničnih podatkov ni na voljo. Možno tveganje za ljudi ni znano.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanje strojev

Levetiracetam ima blag ali zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

Pri nekaterih bolnikih se lahko zaradi različne individualne občutljivosti predvsem na začetku zdravljenja ali po povečanju odmerka pojavi somnolenca ali drugi simptomi povezani z osrednjim živčevjem. Ti bolniki morajo biti zato pri izvajanju zahtevnih opravil, npr. pri upravljanju vozil ali strojev, previdni. Bolnikom je treba svetovati, naj ne upravljajo vozil ali strojev, dokler se ne ugotovi, da zdravilo ne vpliva na njihovo sposobnost opravljanja tovrstnih aktivnosti.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Neželeni učinki, o katerih so najpogosteje poročali so bili: nazofaringitis, somnolenca, glavobol, utrujenost in omotica. Spodaj predstavljen profil neželenih učinkov je zasnovan na analizi združenih kliničnih preskušanj, nadzorovanih s placebom, z opazovanjem vseh indikacij, pri katerih je 3.416 bolnikov prejelo levetiracetam. Ti podatki so dopolnjeni s podatki iz ustreznih odprtih, razširjenih študij o uporabi levetiracetama ter s postmarketinškimi podatki. Varnostni profil levetiracetama je v splošnem podoben po posameznih starostnih skupinah (odrasli in pediatrični bolniki) ter po odobrenih indikacijah epilepsije.

Tabelaričen pregled neželenih učinkov

Neželeni učinki, o katerih so poročali v kliničnih študijah (odrasli, mladostniki, otroci in dojenčki, starejši od 1 meseca) ali v okviru izkušenj v obdobju trženja zdravila, so navedeni v spodnji preglednici po organskih sistemih in pogostnosti. Neželeni učinki so navedeni po padajoči resnosti in njihova pogostnost je opredeljena takole: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$).

Infekcijske in parazitske bolezni	
<i>zelo pogosti:</i>	vnetje nosne sluznice in žrela
<i>redki:</i>	okužba
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	
<i>občasni:</i>	trombocitopenija, levkopenija
<i>redki:</i>	pancitopenija, nevtropenija, agranulocitoza
Bolezni imunskega sistema	
<i>redki:</i>	reakcija na zdravilo z enozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS), preobčutljivost (vključno z angioedemom in anafilakso)
Presnovne in prehranske motnje	
<i>pogosti:</i>	anoreksija
<i>občasni:</i>	zmanjšanje telesne mase, povečanje telesne mase
<i>redki:</i>	hiponatrijemija
Psihiatrične motnje	
<i>pogosti:</i>	depresija, sovražnost/agresivnost, anksioznost, nespečnost, živčnost/razdražljivost
<i>občasni:</i>	poskus samomora, razmišljanje o samomoru, psihotične motnje, nenormalno vedenje, halucinacije, jeza, zmedenost, panični napad, čustvena labilnost/nihanje razpoloženja, vznemirjenost
<i>redki:</i>	izveden samomor, osebne motnje, motnje mišljenja
Bolezni živčevja	
<i>zelo pogosti:</i>	somnolenca, glavobol
<i>pogosti:</i>	konvulzije, motnje ravnotežja, omotica, letargija, tremor
<i>občasni:</i>	amnezija, slabši spomin, motena usklajenost mišičnih gibov/ataksija, parestezija, motnje pozornosti
<i>redki:</i>	horeoatetozna, diskinezija, hiperkinezija
Očesne bolezni	
<i>občasni:</i>	dvojni vid, zamegljen vid
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	
<i>pogosti:</i>	vertoglavica
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	
<i>pogosti:</i>	kašelj
Bolezni prebavil	
<i>pogosti:</i>	bolečine v trebuhu, driska, dispepsija, bruhanje, slabost
<i>redki:</i>	vnetje trebušne slinavke
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov:	
<i>občasni:</i>	nenormalni izvidi testov delovanja jeter
<i>redki:</i>	odpoved jeter, vnetje jeter
Bolezni kože in podkožja	
<i>pogosti:</i>	izpuščaj
<i>občasni:</i>	alopecija, ekcem, srbenje
<i>redki:</i>	toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom, multififormni eritem
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	
<i>občasni:</i>	šibkost mišic, mialgija
<i>redki:</i>	rabdomioliza in povišana kreatin fosfokinaza v krvi*
Bolezni sečil	
<i>redki:</i>	akutna poškodba ledvic
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
<i>pogosti:</i>	astenija/utrujenost
Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih	
<i>občasni:</i>	poškodba

*Prevalenca je bistveno večja pri japonskih bolnikih v primerjavi z ne-japonskimi bolniki.

Po uporabi levetiracetama so redko opazili primere encefalopatije. Ti neželeni učinki so se večinoma pojavili na začetku zdravljenja (od nekaj dni do nekaj mesecev) in so bili reverzibilni, ko se je zdravljenje prekinilo.

Opis izbranih neželenih učinkov

Tveganje za pojav anoreksije je večje pri sočasni uporabi levetiracetama in topiramata.

V številnih primerih alopecije je po ukinitvi zdravljenja z levetiracetamom prišlo do izboljšanja.

V nekaterih primerih pancitopenije so poročali o supresiji kostnega mozga.

Pediatrična populacija

Pri bolnikih, starih od 1 meseca do manj kot 4 leta, je bilo v študijah, nadzorovanih s placebom, in študijah odprtega obdobja z levetiracetamom zdravljenih 190 bolnikov. Od tega se je šestdeset (60) bolnikov z levetiracetamom zdravilo v okviru študije nadzorovane s placebom. Pri bolnikih, starih od 4 do 16 let, je bilo v študijah, nadzorovanih s placebom, in odprtih razširjenih študijah z levetiracetamom zdravljenih 645 bolnikov. Od tega se je 233 bolnikov z levetiracetamom zdravilo v okviru s placebom nadzorovane študije. Pri obeh pediatričnih populacijah te podatke dopolnjujejo podatki o uporabi levetiracetama, pridobljeni v okviru izkušenj v obdobju trženja zdravila.

Poleg tega je bilo v obdobju trženja zdravila, 101 dojenčkov, mlajših od 12 mesecev, vključenih v varnostno študijo. Pri dojenčkih z epilepsijo, mlajših od 12 mesecev, niso ugotovili nobenih novih pomislekov glede varnosti za levetiracetam.

Profil neželenih učinkov levetiracetama je v splošnem podoben po posameznih starostnih skupinah in po odobrenih indikacijah epilepsije. Rezultati o varnosti pri pediatričnih bolnikih v kliničnih študijah, nadzorovanih s placebom, so bili skladni z varnostnim profilom levetiracetama pri odraslih, z izjemo vedenjskih in psihiatričnih neželenih učinkov, ki so bili pri otrocih pogostejši kot pri odraslih. Pri otrocih in mladostnikih, starih od 4 do 16 let, so pogosteje poročali o bruhanju (zelo pogosti, 11,2 %), agitaciji (pogosti, 3,4 %), nihanju razpoloženja (pogosti, 2,1 %), čustveni labilnosti (pogosti, 1,7 %), agresiji (pogosti, 8,2 %), nenormalnem vedenju (pogosti, 5,6 %) in letargiji (pogosti, 3,9 %) kot pri drugih starostnih skupinah ali v splošnem varnostnem profilu. Pri otrocih in mladostnikih, starih od 1 meseca do manj kot 4 leta, so pogosteje poročali o razdražljivosti (zelo pogosti, 11,7 %) in moteni usklajenosti mišičnih gibov (pogosti, 3,3 %) kot pri drugih starostnih skupinah in v splošnem varnostnem profilu.

V dvojno slepi študiji varnosti pri pediatričnih bolnikih, nadzorovani s placebom, ki je bila zasnovana za dokaz enake učinkovitosti zdravljenja, so pri pediatričnih bolnikih, starih od 4 do 16 let, s parcialnimi epileptičnimi napadi vrednotili kognitivne in nevropsihološke učinke levetiracetama. Zaključili so, da se levetiracetam ni razlikoval (ni bil manj učinkovit) od placeba glede na spremembe od izhodiščnih vrednosti rezultatov testiranja spomina in pozornosti (*Leiter-R Attention and Memory, Memory Screen Composite score*) v populaciji po protokolu. Rezultati, povezani z vedenjskimi in emocionalnimi funkcijami, so pri bolnikih, ki so se zdravili z levetiracetamom, pokazali poslabšanje agresivnega vedenja, ki so ga ovrednotili na standardiziran in sistematičen način z uporabo validiranega pripomočka (*CBCL – Achenbach Child Behavior Checklist*). Kljub temu pa se vedenjske in emocionalne funkcije pri osebah, ki so se z levetiracetamom zdravile med dolgotrajno, odprto, nadaljevalno študijo, v povprečju niso poslabšale; še posebej rezultati vrednotenja agresivnega vedenja niso bili slabši od začetnih vrednosti.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco
Nacionalni center za farmakovigilanco
Slovenčeva ulica 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 (0)8 2000 500
Faks: +386 (0)8 2000 510
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanjeSimptomi

V primerih prevelikega odmerjanja levetiracetama so poročali o somnolenci, agitaciji, agresiji, zmanjšani stopnji zavesti, depresiji dihanja in komi.

Ukrepanje v primeru prevelikega odmerjanja

V primeru akutnega prevelikega odmerjanja se lahko izprazni želodčno vsebino z izpiranjem želodca ali s sprožitvijo bruhanja.

Specifičnega antidota za levetiracetam ni. Zdravljenje prevelikega odmerjanja je simptomatsko in lahko vključuje hemodializo. Učinkovitost dializne ekstrakcije levetiracetama je 60 %, primarnega presnovka pa 74 %.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: antiepileptiki, ostali antiepileptiki, oznaka ATC: N03AX14.

Zdravilna učinkovina levetiracetam je pirolidonski derivat (S-enantiomer α -etil-2-okso-1-pirolidin-acetamida) in kemično ni podoben drugim obstoječim antiepileptičnim zdravilnim učinkovinom.

Mehanizem delovanja

Mehanizem delovanja levetiracetama še ni popolnoma pojasnjen. Poskusi *in vitro* ter *in vivo* kažejo, da levetiracetam ne spreminja osnovnih značilnosti celic in normalne nevrottransmisije.

In vitro študije kažejo, da levetiracetam vpliva na raven Ca^{2+} znotraj nevrona, in sicer prek delnega zaviranja N-tipa Ca^{2+} kanalčkov in prek zmanjšanja sproščanja Ca^{2+} iz zaloga znotraj nevrona. Poleg tega pa delno zavre zmanjšanje pretoka prek GABA in glicinskih kanalčkov, povzročeno s cinkom in β -karbolini. Nadalje se je v *in vitro* študijah izkazalo, da se levetiracetam veže na specifično mesto v možganskem tkivu glodavcev. To vezavno mesto je sinaptični vezikularni protein 2A, ki naj bi bil udeležen pri fuziji veziklov in eksocitozi nevrottransmitterjev. Levetiracetam in sorodni analogi kažejo vrstni red afinitete za vezavo na sinaptični vezikularni protein 2A, ki korelira z jakostjo njihove antiepileptične zaščite pri mišjem avdiogenem modelu epilepsije. Ta odkritja kažejo, da interakcija med levetiracetamom in sinaptičnim vezikularnim proteinom 2A morda prispeva k antiepileptičnemu mehanizmu delovanja zdravila.

Farmakodinamični učinki

Levetiracetam ščiti pred epileptičnimi napadi pri širokem spektru živalskih modelov parcialnih in primarno generaliziranih epileptičnih napadov in nima prokonvulzivnega učinka. Njegov primarni presnovek ni aktiven. Delovanje na parcialne in generalizirane epileptične napade (epileptiformno proženje/fotoparoksizmalni odgovor) potrjuje širok spekter farmakološkega profila levetiracetama pri človeku.

Klinična učinkovitost in varnost

Dodatno zdravljenje parcialnih epileptičnih napadov s sekundarno generalizacijo ali brez pri odraslih, mladostnikih, otrocih in dojenčkih, starejših od 1 meseca, z epilepsijo:

Pri odraslih je bila učinkovitost levetiracetama dokazana v treh dvojno slepih študijah, nadzorovanih s placebom. Bolniki so levetiracetam prejeli v odmerku 1000 mg, 2000 mg ali 3000 mg na dan, razdeljenem na 2 odmerka. Zdravljenje je trajalo do 18 tednov. Delež bolnikov iz združenih analiz, pri katerih je bilo pri uporabi stabilnega odmerka (12/14 tednov) doseženo zmanjšanje pogostnosti parcialnih epileptičnih napadov na teden za 50 % ali več v primerjavi z izhodiščem, je bil pri bolnikih, ki so levetiracetam prejeli v odmerku 1000 mg, 27,7 %, pri bolnikih, ki so levetiracetam prejeli v odmerku 2000 mg, 31,6 %, pri bolnikih, ki so levetiracetam prejeli v odmerku 3000 mg, 41,3 % in pri bolnikih, ki so prejeli placebo, 12,6 %.

Pediatrična populacija

Pri pediatričnih bolnikih (starih od 4 do 16 let) je bila učinkovitost levetiracetama dokazana v dvojno slepi študiji, nadzorovani s placebom, ki je vključevala 198 bolnikov in je trajala 14 tednov. V tej študiji so bolniki prejeli levetiracetam v fiksnem odmerku 60 mg/kg/dan (razdeljeno v dva odmerka na dan).

Zmanjšanje pogostnosti parcialnih epileptičnih napadov na teden za 50 % ali več v primerjavi z izhodiščem je bilo doseženo pri 44,6 % bolnikov, ki so se zdravili z levetiracetamom, in 19,6 % bolnikov, ki so prejeli placebo. Pri nadaljevalnem dolgotrajnem zdravljenju je bilo 11,4 % bolnikov brez napada vsaj 6 mesecev in 7,2 % bolnikov vsaj 1 leto.

Pri pediatričnih bolnikih (starih od 1 meseca do manj kot 4 leta) so učinkovitost levetiracetama dokazali v dvojno slepi študiji, nadzorovani s placebom, ki je vključevala 116 bolnikov in je trajala 5 dni. V tej študiji so bolnikom glede na njihovo starost predpisali shemo titriranja dnevnega odmerka peroralne raztopine po 20 mg/kg, 25 mg/kg, 40 mg/kg ali 50 mg/kg. V tej študiji so pri dojenčkih, starih od 1 meseca do manj kot 6 mesecev, uporabili odmerek 20 mg/kg/dan, titriran do 40 mg/kg/dan, pri dojenčkih in otrocih, starih od 6 mesecev do manj kot 4 leta, pa odmerek 25 mg/kg/dan, titriran do 50 mg/kg/dan. Bolniki so skupni dnevni odmerek prejeli dvakrat na dan.

Primarno merilo učinkovitosti je bil delež odziva (odstotek bolnikov z enakim ali več kot 50 % zmanjšanjem povprečne dnevne pogostnosti parcialnih epileptičnih napadov od izhodišča). Vrednotenje je na osnovi 48-urnega video EEG-ja opravil osrednji ocenjevalec, ki ni vedel, kdo je prejel placebo in kdo zdravilo. V analizo učinkovitosti je bilo vključenih 109 bolnikov, pri katerih je bil na voljo vsaj 24-urni video EEG tako v izhodiščnem kot v obdobju ocenjevanja. Odziv na zdravljenje je bil zaznan pri 43,6 % bolnikov, ki so se zdravili z levetiracetamom, in pri 19,6 % bolnikov, ki so prejeli placebo. Rezultati so skladni znotraj posamezne starostne skupine. Pri nadaljevalnem dolgotrajnem zdravljenju je bilo 8,6 % bolnikov brez epileptičnih napadov vsaj 6 mesecev in 7,8 % bolnikov vsaj 1 leto. 35 dojenčkov, starih manj kot eno leto, s parcialnimi napadi, od katerih je bilo 13 starih < 6 mesecev, je bilo vključenih v placebo kontrolirane klinične študije.

Samostojno zdravljenje parcialnih epileptičnih napadov s sekundarno generalizacijo ali brez nje pri bolnikih, starejših od 16 let, z na novo ugotovljeno epilepsijo.

Učinkovitost levetiracetama pri samostojnem zdravljenju so dokazali v dvojno slepi študiji vzporednih skupin, ki je želela dokazati, da levetiracetam ni manj učinkovit od karbamazepina z nadzorovanim sproščanjem. V študijo je bilo vključenih 576 bolnikov, starih 16 let ali več, z na novo ali pred nedavnim ugotovljeno epilepsijo. Bolniki so morali imeti neizzvane parcialne epileptične napade ali samo generalizirane tonično-klonične epileptične napade. Bolniki so bili naključno razdeljeni tako, da so bodisi prejeli karbamazepin z nadzorovanim sproščanjem v odmerku od 400 do 1200 mg/dan bodisi levetiracetam v odmerku od 1000 do 3000 mg na dan. Zdravljenje je trajalo do 121 tednov, pri čemer je bilo trajanje zdravljenja odvisno od odziva.

Šestmesečno obdobje brez epileptičnih napadov je bilo doseženo pri 73,0 % bolnikov, ki so se zdravili z levetiracetamom, in pri 72,8 % bolnikov, ki so se zdravili s karbamazepinom z nadzorovanim sproščanjem.

Prilagojena absolutna razlika med obema zdraviloma je bila 0,2 % (95 % IZ: -7.8 8.2). Več kot polovica preiskovancev je bila brez epileptičnih napadov 12 mesecev (56,6 % preiskovancev, ki so prejemale levetiracetam, in 58,5 % preiskovancev, ki so prejemale karbamazepin z nadzorovanim sproščanjem).

V študiji, ki je odražala klinično prakso, bi pri nekaterih bolnikih, ki so se odzvali na dodatno zdravljenje z levetiracetamom (36 od 69 odraslih bolnikov), lahko prekinili sočasno zdravljenje z drugim antiepileptičnim zdravilom.

Dodatno zdravljenje miokloničnih epileptičnih napadov pri odraslih in mladostnikih, starejših od 12 let, z juvenilno mioklonično epilepsijo:

Učinkovitost levetiracetama so dokazali v dvojno slepi 16-tedenski študiji, nadzorovani s placebom, pri bolnikih, starih 12 let in več, z idiopatično generalizirano epilepsijo z miokloničnimi napadi različnih sindromov. Večina bolnikov je imela juvenilno mioklonično epilepsijo.

V tej študiji je bil odmerek levetiracetama 3000 mg na dan, razdeljen v 2 odmerka.

Zmanjšanje števila dni z miokloničnimi epileptičnimi napadi na teden za vsaj 50 % je bilo doseženo pri 58,3 % bolnikov, ki so se zdravili z levetiracetamom, in pri 23,3 % bolnikov, ki so prejeli placebo. Pri nadaljevalnem dolgotrajnem zdravljenju je bilo 28,6 % bolnikov brez miokloničnih epileptičnih napadov vsaj 6 mesecev in 21,0 % vsaj 1 leto.

Dodatno zdravljenje primarno generaliziranih tonično-kloničnih epileptičnih napadov pri odraslih in mladostnikih, starejših od 12 let, z idiopatsko generalizirano epilepsijo:

Učinkovitost levetiracetama so dokazali v 24-tedenski dvojno slepi študiji, nadzorovani s placebom, ki je vključevala odrasle, mladostnike in majhno število otrok z idiopatsko generalizirano epilepsijo s primarno generaliziranimi tonično-kloničnimi (PGTC-"primary generalizirane tonic-clonic") epileptičnimi napadi različnih sindromov (juvenilna mioklonična epilepsija, juvenilna epilepsija z absencami, otroška epilepsija z absencami ali epilepsija z *grand mal* napadi ob prebujanju). V tej študiji so odrasli in mladostniki prejeli levetiracetam v odmerku 3000 mg na dan, otroci pa v odmerku 60 mg/kg/dan, razdeljenem v 2 odmerka.

Zmanjšanje pogostosti PGTC epileptičnih napadov na teden za 50 % ali več je bilo doseženo pri 72,2 % bolnikov, ki so se zdravili z levetiracetamom, in pri 45,2 % bolnikov, ki so prejeli placebo. Pri nadaljevalnem dolgotrajnem zdravljenju je bilo 47,4 % bolnikov brez tonično-kloničnih epileptičnih napadov vsaj 6 mesecev in 31,5 % pa jih je bilo brez tonično-kloničnih epileptičnih napadov vsaj 1 leto.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Levetiracetam je zelo topna in permeabilna snov. Njegov farmakokinetični profil je linearen, z nizko intra- in interindividualno variabilnostjo. Očistek se pri ponavljajoči uporabi ne spremeni. Ni dokazov o pomembni variabilnosti glede na spol oziroma raso ali o cirkadiani variabilnosti. Farmakokinetični profil pri zdravih prostovoljcih je primerljiv s farmakokinetičnim profilom pri bolnikih z epilepsijo.

Zaradi popolne in linearne absorpcije je raven levetiracetama v plazmi mogoče predvideti na podlagi peroralnega odmerka, izraženega v mg/kg telesne mase. Ravni levetiracetama v plazmi zato ni treba spremljati.

Pri odraslih in otrocih so ugotovili pomembno povezavo med koncentracijami v slini in v plazmi (razmerje koncentracij slina/plazma se po odmerku v obliki tablete ali 4 ure po odmerku peroralne raztopine giblje od 1 do 1,7).

Odrasli in mladostniki

Absorpcija

Absorpcija levetiracetama po peroralni uporabi je hitra. Absolutna biološka uporabnost peroralno uporabljenega zdravila je skoraj 100 %.

Največje koncentracije v plazmi (C_{max}) so dosežene 1,3 ure po odmerku. Pri uporabi dvakrat na dan je stanje dinamičnega ravnovesja doseženo v dveh dneh.

Običajna največja koncentracija (C_{max}) po enkratnem 1000 mg odmerku znaša 31 µg/ml, pri ponavljajočih se odmerkih 1000 mg dvakrat na dan pa 43 µg/ml.

Obseg absorpcije ni odvisen od odmerka. Hrana ne vpliva na obseg absorpcije.

Porazdelitev

Podatki o porazdelitvi levetiracetama v tkiva pri ljudeh niso na voljo.

Niti levetiracetam niti njegov primarni presnovek se ne vežeta pomembneje na beljakovine v plazmi (manj kot 10 %).

Volumen porazdelitve levetiracetama je približno od 0,5 do 0,7 l/kg, kar je blizu vrednosti celotnega volumna vode v telesu.

Biotransformacija

Presnova levetiracetama pri ljudeh ni obsežna. Glavna presnovna pot (24 % odmerka) je encimska hidroliza acetamidne skupine. Izooblike jetrnega citokroma P₄₅₀ ne sodelujejo pri nastajanju primarnega presnovka ucb L057. Hidrolizo acetamidne skupine so izmerili v številnih tkivih, vključno s krvnimi celicami. Presnovek ucb L057 farmakološko ni aktiven.

Odkrili so še dva manj pomembna presnovka. Eden nastane s hidroksilacijo piroolidonskega obroča (1,6 % odmerka), drugi pa z odprtjem piroolidonskega obroča (0,9 % odmerka).

Druge neidentificirane sestavine predstavljajo le 0,6 % odmerka.

Pri levetiracetamu in njegovem primarnem presnovku *in vivo* niso dokazali enantiomerne interkonverzije.

In vitro so dokazali, da levetiracetam in njegov primarni presnovek ne zavirata aktivnosti glavnih izooblik človeškega jetrnega citokroma P450 (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 in 1A2), glukuronil-transferaze (UGT1A1 in UGT1A6) in epoksid-hidroksilaze. Levetiracetam *in vitro* prav tako ne vpliva na glukuronidacijo valprojske kisline.

V kulturi človeških hepatocitov je bil učinek levetiracetama na CYP1A2, SULT1E1 ali UGT1A1 majhen ali pa ga ni bilo. Levetiracetam je povzročil blago indukcijo CYP2B6 in CYP3A4. *In vitro* ter *in vivo* podatki o medsebojnem delovanju s peroralnimi kontraceptivi, digoksinom in varfarinom kažejo, da ni pričakovati pomembne encimske indukcije *in vivo*. Pojav interakcij med levetiracetamom in drugimi snovmi ter obratno je zato malo verjeten.

Izločanje

Plazemski razpolovni čas pri odraslih je 7 ur ± 1 ura in se z odmerkom, potjo uporabe ali ponavljajočo se uporabo ne spreminja. Povprečni skupni telesni očistek je 0,96 ml/min/kg.

Glavna pot izločanja je z urinom, s katerim se izloči povprečno 95 % odmerka (približno 93 % odmerka se izloči v 48 urah). Z blatom se izloči le 0,3 % odmerka.

V prvih 48 urah se z urinom izloči skupno 66 % odmerka levetiracetama in 24 % odmerka njegovega primarnega presnovka.

Ledvični očistek levetiracetama je 0,6 ml/min/kg in ucb L057 4,2 ml/min/kg, kar kaže na to, da se levetiracetam izloča z glomerulno filtracijo, ki ji sledi tubulna reabsorpcija, primarni presnovek pa se poleg glomerulne filtracije izloča tudi z aktivno tubulno sekrecijo.

Izločanje levetiracetama je povezano z očistkom kreatinina.

Starejši

Pri starejših je razpolovni čas daljši za približno 40 % (10 do 11 ur), kar je posledica slabšega delovanja ledvic pri tej populaciji (glejte poglavje 4.2).

Okvara ledvic

Navidezni telesni očistek levetiracetama in njegovega primarnega presnovka je povezan z očistkom kreatinina, zato je pri bolnikih z zmerno in hudo okvaro ledvic dnevni vzdrževalni odmerek levetiracetama priporočljivo prilagoditi glede na kreatininski očistek (glejte poglavje 4.2).

Pri anuričnih odraslih preiskovancih s končno odpovedjo ledvic je bil razpolovni čas v obdobju med eno in drugo dializo približno 25 ur, med samo dializo pa približno 3,1 ure.

Frakcijska odstranitev levetiracetama med običajno 4-urno dializo je bila 51 %.

Okvara jeter

Pri preiskovancih z blago in zmerno okvaro jeter se očistek levetiracetama ni pomembno spremenil. Pri večini preiskovancih s hudo okvaro jeter pa se je očistek levetiracetama zaradi sočasne okvare ledvic zmanjšal za več kot 50 % (glejte poglavje 4.2).

Pediatrična populacija

Otroci (stari od 4 do 12 let)

Pri otrocih z epilepsijo (starih od 6 do 12 let) je razpolovni čas levetiracetama po enkratnem peroralnem odmerku (20 mg/kg) znašal 6,0 ure. Navidezni očistek, prilagojen na telesno maso, je bil približno za 30 % večji kot pri odraslih z epilepsijo.

Pri otrocih z epilepsijo (starih od 4 do 12 let) je bila absorpcija levetiracetama pri ponavljajočih se peroralnih odmerkih (20 do 60 mg/kg/dan) hitra. Največja plazemska koncentracija je bila dosežena od 0,5 do 1 uro po odmerku. Pri najvišjih plazemskih koncentracijah in površini pod krivuljo so opazili linearno in z odmerkom sorazmerno povečanje. Razpolovni čas izločanja je bil približno 5 ur. Navidezni telesni očistek je bil 1,1 ml/min/kg.

Dojenčki in otroci (stari od 1 meseca do 4 let)

Pri otrocih z epilepsijo (starih od 1 meseca do 4 let) se je levetiracetam po enkratnem odmerku (20 mg/kg) peroralne raztopine (100 mg/ml) hitro absorbiral. Največje koncentracije v plazmi so bile dosežene približno 1 uro po odmerku. Farmakokinetični podatki kažejo, da je bil razpolovni čas (5,3 ure) krajši kot pri odraslih (7,2 ure) in navidezni očistek večji (1,5 ml/min/kg) kot pri odraslih (0,96 ml/min/kg).

Pri analizi farmakokinetike populacij, ki so jo izvedli pri bolnikih, starih od 1 meseca do 16 let, je bila telesna masa v pomembni povezavi z navideznim očistkom (očistek se je povečeval s povečanjem telesne mase) in z navideznim volumnom porazdelitve. Na oba parametra je vplivala tudi starost. Ta učinek je bil izrazit pri mlajših dojenčkih, s starostjo se je zmanjševal in približno pri 4 letih starosti postal zanemarljiv.

Pri obeh analizah farmakokinetike populacij se je navidezni očistek levetiracetama pri sočasni uporabi antiepileptika, ki inducira encime, povečal za približno 20 %.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, genotoksičnosti in kancerogenega potenciala ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Neželeni učinki, ki jih v kliničnih študijah niso opazili, so jih pa opazili pri podganah in v manjšem obsegu pri miših pri izpostavljenosti, ki je bila podobna izpostavljenosti pri človeku, in bi lahko bili pomembni za klinično uporabo so bili spremembe na jetrih, ki kažejo na adaptivni odziv, kot je povečanje mase in centrolobularna hipertrofija, maščobna infiltracija jeter in zvišanje vrednosti jetrnih encimov v plazmi.

Pri podganah pri odmerkih do 1800 mg/kg/dan (6-kratna vrednost največjega priporočenega odmerka pri ljudeh glede na mg/m² ali na osnovi izpostavljenosti) pri starših in generaciji F1 niso opazili neželenih učinkov na plodnost samcev ali samic ali na sposobnost razmnoževanja.

Pri podganah so izvedli dve študiji vpliva na razvoj zarodkov in plodov (EFD-"*embryo-foetal development*") z odmerki 400 mg/kg/dan, 1200 mg/kg/dan in 3600 mg/kg/dan. Pri odmerku 3600 mg/kg/dan se je samo v eni od obeh študij telesna masa plodov nekoliko zmanjšala, kar je bilo povezano z nepomembnim povečanjem števila skeletnih sprememb/manjših nepravilnosti. Vpliva na umrljivost zarodkov in večje pojavnosti malformacij niso opazili. Odmerek, pri katerem ni bilo mogoče opaziti neželenih učinkov (NOAEL-"*No Observed Adverse Effect Level*"), je bil pri brejih podganah 3600 mg/kg/dan (12-kratna vrednost največjega priporočenega odmerka pri ljudeh glede na mg/m²), pri plodovih pa 1200 mg/kg/dan.

Pri kuncih so izvedli štiri študije vplivov na razvoj zarodkov in plodov z odmerki 200 mg/kg/dan, 600 mg/kg/dan, 800 mg/kg/dan, 1200 mg/kg/dan in 1800 mg/kg/dan. Pri odmerku 1800 mg/kg/dan so opazili izrazite škodljive učinke za mater in zmanjšanje telesne mase plodov, ki je bila povezana z večjo pojavnostjo plodov s srčno-žilnimi/skeletnimi nepravilnostmi. Odmerek, pri katerem ni bilo mogoče opaziti neželenih učinkov, je bil pri samicah manjši od 200 mg/kg/dan, pri plodovih pa 200 mg/kg/dan (kar ustreza največjemu priporočenemu odmerku pri ljudeh glede na mg/m²).

Pri podganah so izvedli študijo vplivov levetiracetama na perinatalni in postnatalni razvoj z odmerki 70 mg/kg/dan, 350 mg/kg/dan in 1800 mg/kg/dan. Odmerek, pri katerem ni bilo mogoče opaziti neželenih učinkov pri samicah F0 in pri preživetju, rasti ter razvoju potomcev F1 do prenehanja dojenja, je bil večji ali enak 1800 mg/kg/dan (6-kratna vrednost največjega priporočenega odmerka pri ljudeh glede na mg/m²).

V študijah pri novorojenih in mladih podganah in psih pri odmerkih do 1800 mg/kg/dan (6-kratna do 17-kratna vrednost največjega priporočenega odmerka pri ljudeh glede na mg/m²) niso ugotovili neželenih učinkov pri nobenem od standardnih opazovanih dogodkov razvoja ali dozorevanja.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

povidon (K29-32)
mikrokristalna celuloza
premreženi natrijev karmelozat
magnezijev stearat
natrijev lavrilsulfat
brezvodni koloidni silicijev dioksid

Filmska obloga:

titanov dioksid (E171)
polidekstroza
hipromeloza
triacetin
makrogol 8000
makrogol 400

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

Plastenka: Porabite v 3 mesecih po odprtju. Plastenko shranjujte tesno zaprto.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Za pogoje shranjevanja po odprtju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

HDPE platenka s polipropilenskimi navojnimi zaporkami s po 60, 100, 120, 200 in 500 filmsko obloženimi tabletami.

HDPE platenka s polipropilenskimi navojnimi, z za otroke varnimi zaporkami s po 60, 100, 120, 200 in 500 filmsko obloženimi tabletami.

HDPE platenka je lahko v kartonski škatli ali ne, odvisno od zahtev na trgu.

Pretisni omoti iz Aclar-PVC/aluminija v kartonski škatli z 20, 30, 50, 60, 90, 100, 120 in 200 filmsko obloženimi tabletami.

Perforirani enoodmerni pretisni omoti iz Aclar-PVC/aluminija v kartonski škatli s 30 x 1 in 60 x 1 filmsko obloženo tableto.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite skladno z lokalnimi zahtevami.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Generics [UK] Ltd.
Station Close,
Potters Bar,
Hertfordshire, EN6 1TL
Velika Britanija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/12/00910/001-090

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 21.05.2012
Datum zadnjega podaljšanja: 20.04.2018

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

10. 4. 2018