

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Levetiracetam Sandoz 250 mg filmsko obložene tablete
Levetiracetam Sandoz 500 mg filmsko obložene tablete
Levetiracetam Sandoz 750 mg filmsko obložene tablete
Levetiracetam Sandoz 1000 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Zdravilo Levetiracetam Sandoz 250 mg filmsko obložene tablete:
Ena filmsko obložena tableta vsebuje 250 mg levetiracetama.

Zdravilo Levetiracetam Sandoz 500 mg filmsko obložene tablete:
Ena filmsko obložena tableta vsebuje 500 mg levetiracetama.

Zdravilo Levetiracetam Sandoz 750 mg filmsko obložene tablete:
Ena filmsko obložena tableta vsebuje 750 mg levetiracetama.

Zdravilo Levetiracetam Sandoz 1000 mg filmsko obložene tablete:
Ena filmsko obložena tableta vsebuje 1000 mg levetiracetama.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Zdravilo Levetiracetam Sandoz 250 mg filmsko obložene tablete:
Svetlo modre, ovalne, bikonveksne filmsko obložene tablete, z zarezo na obeh straneh in vtisnjeno oznako LVT / 250 na eni strani.

Zdravilo Levetiracetam Sandoz 500 mg filmsko obložene tablete:
Rumene, ovalne, bikonveksne filmsko obložene tablete, z zarezo na obeh straneh in vtisnjeno oznako LVT / 500 na eni strani.

Zdravilo Levetiracetam Sandoz 750 mg filmsko obložene tablete:
Ovalne, bikonveksne filmsko obložene tablete marelične barve, z zarezo na obeh straneh in vtisnjeno oznako LVT / 750 na eni strani.

Zdravilo Levetiracetam Sandoz 1000 mg filmsko obložene tablete:
Bele, ovalne, bikonveksne filmsko obložene tablete, z zarezo na obeh straneh in vtisnjeno oznako LVT / 1000 na eni strani.

Tableta se lahko deli na enaka odmerka.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Levetiracetam Sandoz 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 Sandoz 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.
- primarno generaliziranih tonično-kloničnih epileptičnih napadov pri odraslih in mladostnikih, starejših od 12 let, z idiopatsko generalizirano epilepsijo.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Samostojno zdravljenje za odrasle in mladostnike, starejše od 16 let

Priporočeni začetni odmerek je 250 mg dvakrat na dan, ki ga po dveh tednih povečamo na začetni terapevtski odmerek 500 mg dvakrat na dan. Odmerek se lahko poveča za 250 mg dvakrat na dan vsaka dva tedna glede na klinični odziv. Največji odmerek je 1500 mg dvakrat na dan.

Dodatno zdravljenje za odrasle (stare 18 let in več) in mladostnike (stare od 12 do 17 let), teže 50 kg in več

Začetni terapevtski odmerek je 500 mg dvakrat na dan. Z njim se lahko začne prvi dan zdravljenja.

Dnevni odmerek se lahko poveča do 1500 mg dvakrat na dan glede na klinični odziv in prenašanje. Na vsaka 2 tedna do 4 tedne se lahko odmerek poveča ali zmanjša za 500 mg dvakrat na dan.

Prekinitev

Če je treba zdravljenje z zdravilom Levetiracetam Sandoz prekiniti, ga je priporočljivo 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 populacije

Starejši (65 let in več)

Pri starejših bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic je priporočljiva prilagoditev odmerka (glejte "Bolniki z ledvično okvaro" spodaj).

Okvara ledvic

Dnevni odmerek je potrebno prilagoditi individualno glede na delovanje ledvic.

Sklicujoč se na spodnjo preglednico se odmerki za odrasle bolnike prilagodi kot je navedeno. Za uporabo te odmerne preglednice je potrebno predhodno oceniti bolnikov očistek kreatinina (CLcr) v ml/min. CLcr v ml/min je pri odraslih in mladostnikih, s telesno maso 50 kg in več, mogoče oceniti z določitvijo koncentracije kreatinina v serumu (mg/dl) po formuli:

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

CLcr je prilagojen na telesno površino (BSA-»body surface area«) na sledeč način:

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

Prilagoditev odmerjanja pri odraslih in mladostnikih s telesno maso, večjo kot 50 kg, z okvarjenim delovanjem ledvic

Skupina	Očistek kreatinina (ml/min/1,73m ²)	Odmerek in pogostnost
normalno delovanje ledvic	> 80	500 do 1.500 mg dvakrat na dan
blaga okvara ledvic	50-79	500 do 1.000 mg dvakrat na dan
zmerna okvara ledvic	30-49	250 do 750 mg dvakrat na dan
huda okvara ledvic	< 30	250 do 500 mg dvakrat na dan
bolniki s končno ledvično odpovedjo na dializi ⁽¹⁾	-	500 do 1.000 mg enkrat na dan ⁽²⁾

⁽¹⁾ Prvi dan zdravljenja z levetiracetamom je priporočljiv začetni (polnilni) 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 z njihovim delovanjem povezan očistek levetiracetama. To priporočilo temelji na študiji pri odraslih bolnikih z okvaro ledvic.

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

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

ks = 0,45 pri dojenčkih do 1 leta starosti; ks = 0,55 pri otrocih, mlajših od 13 let in pri mladostnicah; ks = 0,7 pri mladostnikih moškega spola

Prilagoditev odmerjanja pri dojenčkih, otrocih in mladostnikih s telesno maso, manjšo od 50 kg, z okvarjenim delovanjem ledvic:

Skupina	Očistek kreatinina (ml/min/1,73 m ²)	Odmerek in pogostnost ⁽¹⁾	
		Dojenčki od 1 do manj kot 6 mesecev	Dojenčki od 6. do 23. meseca, otroci in mladostniki s telesno maso manjšo od 50 kg
normalno delovanje ledvic	> 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
blaga okvara ledvic	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
zmerna okvara ledvic	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
huda okvara ledvic	< 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 ledvično odpovedjo na dializi	--	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 se priporočenega odmerjanja zato ne more doseči z večimi tabletami ter pri bolnikih, ki ne morejo požirati tablet, je treba uporabiti levetiracetam v obliki peroralne raztopine.

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

(3) Prvi dan zdravljenja z levetiracetamom je priporočljiv začetni (polnilni) 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 potrebno prilagajati. Pri bolnikih s hudo okvaro jeter lahko z očistkom kreatinina podcenimo stopnjo odpovedi ledvic. Če je očistek kreatinina manjši od 60 ml/min/1,73 m², je priporočljivo zmanjšati dnevni vzdrževalni odmerek za 50 %.

Pediatrična populacija

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

Farmacevtska oblika tableta ni primerna za uporabo pri dojenčkih, mlajših od 6 mesecev. Levetiracetam peroralna raztopina je farmacevtska oblika, ki je primernejša za uporabo pri tej populaciji. Poleg tega jakosti tablet, ki so na voljo, niso primerne za začetek zdravljenja pri otrocih lažjih od 25 kg, pri bolnikih, ki ne morejo požirati tablet, ali za dajanje odmerkov, ki so manjši od 250 mg. V vseh teh primerih, ki so navedeni zgoraj, je potrebno uporabiti peroralno raztopino z levetiracetamom.

Samostojno zdravljenje

Pri samostojnem zdravljenju pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 16 let, varnost in učinkovitost levetiracetama nista bili dokazani. Podatki niso na voljo.

Dodatno zdravljenje za dojenčke, stare od 6 do 23 mesecev, otroke (stare od 2 do 11 let) in mladostnike (stare od 12 do 17 let), težke manj kot 50 kg

Levetiracetam v obliki peroralne raztopine je ustrežnejša farmacevtska oblika za uporabo pri dojenčkih in otrocih, starih manj kot 6 let.

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 ter pri bolnikih, ki ne morejo požirati tablet, uporabiti levetiracetam peroralna raztopina.

Uporabiti je treba najmanjši učinkovit odmerek. Začetni odmerek za otroka ali mladostnika, teškega 25 kg, je 250 mg dvakrat na dan z največjim odmerkom 750 mg dvakrat na dan. Pri otrocih, ki so težki 50 kg ali več, je odmerjanje enako kot pri odraslih.

Dodatno zdravljenje za dojenčke, stare od 1 meseca do manj kot 6 mesecev

Farmacevtska oblika, ki je primernejša za uporabo pri dojenčkih, je peroralna raztopina.

Način uporabe

Filmsko obložene tablete je treba vzeti peroralno in jih pogoltniti z dovolj tekočine. Jemlje se jih lahko s hrano ali brez nje. Dnevni odmerek se daje razdeljen v dva enaka odmerka.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali druge pirolidonske derivate ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Ledvična okvara

Pri bolnikih z okvaro ledvic je lahko pri uporabi levetiracetama potrebna prilagoditev odmerka. Pri bolnikih s hudo okvarjenim delovanjem jeter je pred izbiro odmerka priporočljivo oceniti delovanje ledvic (glejte poglavje 4.2).

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.

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 (poglavje 4.8).

Samomor

Pri bolnikih, ki so se zdravili z antiepileptičnimi učinkovinami (vključno z levetiracetamom), so poročali o samomoru, poskusu samomora, samomorilnem razmišljanju in vedenju. Majhno povečanje tveganja za pojav samomorilnega razmišljanja in vedenja je pokazala tudi meta-analiza randomiziranih, s placebom primerjanih kliničnih preskušanj antiepileptičnih zdravil. Mehanizem delovanja tega tveganja ni znan.

Bolnike je treba nadzirati glede pojava znakov depresije in/ali samomorilnega razmišljanja in vedenja ter razmisliti o uvedbi ustreznega zdravljenja. Bolnikom (in skrbnikom bolnikov) je treba svetovati, naj poiščejo zdravniško pomoč, če se pojavijo znaki depresije in/ali samomorilnega razmišljanja in vedenja.

Pediatrična populacija

Farmacevtska oblika tableta ni primerna za uporabo pri dojenčkih, mlajših od 6 mesecev.

Podatki, ki so na razpolago 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 interakcijAntiepileptična zdravila

Predmarketinški podatki iz kliničnih študij izvedenih pri odraslih kažejo, da levetiracetam ne vpliva na serumsko koncentracijo ostalih antiepileptičnih zdravil (fenitoina, karbamazepina, valprojske kisline, fenobarbitala, lamotrigina, gabapentina in primidona), in 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 koncentracije v serumu v stanju dinamičnega ravnovesja pri sočasnem dajanju karbamazepina in valproata. Vendar pa podatki nakazujejo, da je pri otrocih, kateri jemljejo antiepileptična zdravila, 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 levetiracetama. Kljub temu ostane koncentracija primarnega presnovka nizka.

Metotreksat

Poročali so, da sočasna uporaba levetiracetama in metotreksata zmanjša očistek metotreksata, zaradi česar je koncentracija metotreksata v krvi povišana/podaljšana do potencialno toksična. Pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo z obema učinkovinama, je potrebno skrbno 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 (etinilestradiola in levonorgestrela); vrednosti endokrinih parametrov (luteinizirajoči hormon in progesteron) se niso spremenile. Leveteracetam v odmerku 2000 mg na dan ni vplival na farmakokinetiko digoksina in varfarina; vrednosti protrombinskega časa se niso spremenile. Sočasna uporaba levetiracetama z digoksinom, peroralnimi kontraceptivi in varfarinom ni vplivala na njegovo farmakokinetiko.

Odvajala

Obstajajo posamezna poročila o zmanjšani učinkovitosti levetiracetama pri sočasni uporabi makrogola, ki je osmotsko odvajalo, in peroralnega 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, rahlo pa zmanjša hitrost absorpcije. Podatkov o interakciji levetiracetama z alkoholom ni na voljo.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatki, dobljeni v obdobju po prihodu zdravila na trg iz več prospektivnih registrov nosečnosti, so dokumentirali izide pri več kot 1.000 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 večimi protiepileptičnimi 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 vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Zdravila Levetiracetam Sandoz med nosečnostjo in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo kontracepcije, ni priporočljivo uporabljati, razen če je to klinično potrebno. Fiziološke spremembe med nosečnostjo lahko vplivajo na koncentracijo levetiracetama. V času nosečnosti so opazili zmanjšanje koncentracije 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 dojenje ni priporočljivo.

Če je zdravljenje z levetiracetamom v obdobju dojenja potrebno, se mora 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 razpolago. Možno tveganje za človeka ni znano.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

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 pojavijo somnolenca ali drugi simptomi povezani z osrednjim živčnim sistemom. Ti bolniki morajo biti zato previdni pri izvajanju zahtevnih opravil, npr. pri vožnji vozil ali upravljanju s stroji. Bolnikom se svetuje, naj ne vozijo ali upravljajo s stroji, dokler se ne ugotovi, da ni vpliva na njihovo sposobnost za izvajanje teh dejavnosti.

4.8 Neželeni učinkiPovzetek varnostnega profila

Neželeni učinki, o katerih so najpogosteje poročali, so bili nazofaringitis, somnolenca, glavobol, utrujenost in omotica. Profil neželenih učinkov, ki je opisan spodaj, temelji na analizi združenih s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanj za vse preučevane indikacije, v katerih so z levetiracetamom zdravili 3.416 bolnikov. 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 v vseh starostnih skupinah (odrasli in pediatrični bolniki) in pri vseh odobrenih indikacijah za zdravljenje epilepsije.

Pregledni seznam neželenih učinkov

Neželeni učinki, o katerih so poročali v kliničnih študijah (odrasli, mladostniki, otroci in dojenčki, starejši od 1 meseca) in v postmarketinških izkušnjah, 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 ($< 1/10.000$).

MedDRA organski sistem	Pogostnost			
	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki
Infekcijske in parazitske bolezni	nazofaringitis			okužba
Bolezni krvi in limfatičnega sistema			trombocitopenija levkopenija	pancitopenija, nevtropenija, agranulocitoza
Bolezni imunskega sistema				reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS),

				preobčutljivost (vključno z angioedemom in anafilakso)
Presnovne in prehranske motnje		anoreksija	zmanjšanje telesne mase, povečanje telesne mase	hiponatriemija
Psihiatrične motnje		depresija, sovražnost/ agresivnost, anksioznost, nespečnost, živčnost/razdražljivost	poskus samomora, razmišljanje o samomoru, psihotične motnje, nenormalno vedenje, halucinacije, jeza, stanje zmedenosti, napad panike, čustvena labilnost/nihanja v razpoloženju, agitacija	samomor, osebnostne motnje, motnje mišljenja
Bolezni živčevja	somnolenca, glavobol	konvulzije, motnje ravnotežja, omotica, letargija, tremor	amnezija, oslabljen spomin, motnje koordinacijeataksija, parestezija, motnje pozornosti	horeoatetoza, diskinezija, hiperkinezija
Očesne bolezni			diplopija, zamegljen vid	
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta		vertoglavica		
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		kašelj		
Bolezni prebavil		bolečina v trebuhu, driska, dispepsija, bruhanje, navzea		pankreatitis
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov			nenormalni izvidi testov jetrnih funkcij	odpoved jeter, hepatitis
Bolezni sečil				akutna poškodba ledvic

Bolezni kože in podkožja		izpuščaj	alopecija, ekcem, pruritus	toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom, multiformni eritem
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva			mišična oslabelost, mialgija	rabdomioliza in zvišanje kreatin fosfokinaze v krvi*
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		astenija/utrujenost		
Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih			poškodba	

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

Po uporabi levetiracetama so redko opazili primere encefalopatije. Ti neželeni učinki so se običajno 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 topiramata in levetiracetama. V več primerih alopecije so po prekinitvi zdravljenja z levetiracetamom opazili izboljšanje. Supresija kostnega mozga je bila identificirana v nekaterih primerih pancitopenije.

Pediatrična populacija

Skupno 190 bolnikov, starih od 1 meseca do manj kot 4 leta, so zdravili z levetiracetamom v s placebom nadzorovanih in odprtih, razširjenih študijah. Od tega so 60 bolnikov zdravili z levetiracetamom v s placebom nadzorovanih študijah. V s placebom nadzorovanih in odprtih, razširjenih študijah so zdravili 645 bolnikov, starih od 4 do 16 let; od tega so 233 bolnikov zdravili z levetiracetamom v s placebom nadzorovanih študijah. V obeh starostnih skupinah pediatričnih bolnikov so podatki dopolnjeni s postmarketinškimi izkušnjami pri uporabi levetiracetama.

Poleg tega je bil v obdobju po začetku trženja zdravila 101 dojenček, mlajši od 12 mesecev, vključen 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 v vseh starostnih skupinah in pri vseh odobrenih indikacijah za zdravljenje epilepsije. Pri pediatričnih bolnikih so bili podatki o varnosti iz s placebom nadzorovanih študij skladni z varnostnim profilom levetiracetama pri odraslih. Razlika je bila le pri vedenjskih in psihiatričnih neželenih učinkih,

ki so bili pogostejši pri otrocih kot pri odraslih. Pogosteje kot v drugih starostnih skupinah ali v skupnem varnostnem profilu so pri otrocih in mladostnikih, starih od 4 do 16 let, poročali o bruhanju (zelo pogosto, 11,2 %), agitaciji (pogosto, 3,4 %), nihanjih razpoloženja (pogosto, 2,1 %), čustveni labilnosti (pogosto, 1,7 %), agresiji (pogosto, 8,2 %), nenormalnem vedenju (pogosto, 5,6 %) in letargiji (pogosto, 3,9 %). Pogosteje kot v drugih starostnih skupinah ali v skupnem varnostnem profilu so pri dojenčkih in otrocih, starih od 1 meseca do manj kot 4 leta, poročali o razdražljivosti (zelo pogosto, 11,7 %) in motnjah koordinacije (pogosto, 3,3 %).

Dvojno slepa, s placebom primerjana pediatrična študija o varnosti, ki je bila zasnovana za dokaz enake učinkovitosti zdravljenja, je vrednotila kognitivne in nevropsihološke učinke levetiracetama, pri pediatričnih bolnikih, starih od 4 do 16 let s parcialnimi epileptičnimi napadi. Zaključili so, da se levetiracetam pri populaciji po protokolu ne razlikuje (ni manj učinkovit) od placeba glede spremembe od izhodiščnih vrednosti rezultatov testiranja spomina in pozornosti (*Leiter-R Attention and Memory, Memory Screen Composite*). Rezultati povezani z vedenjskimi in emocionalnimi funkcijami so pri bolnikih, ki so se zdravili z levetiracetamom, pokazali poslabšanje agresivnega vedenja, ki so ga izmerili na standardiziran in sistematičen način z uporabo validiranega pripomočka (*CBCL – Achenbach Child Behavior Checklist*). Kljub temu pa se osebam, ki so jemale levetiracetam med dolgotrajno, odprto, nadaljevalno študijo, v povprečju niso poslabšale njihove vedenjske in emocionalne funkcije; natančneje, rezultati meritev agresivnega vedenja niso bili slabši od izhodiščnih 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 nacionalni center za poročanje: Univerzitetni klinični center Ljubljana, Interna klinika, Center za zastrupitve, Zaloška cesta 2, SI-1000 Ljubljana, faks: + 386 (0)1 434 76 46, e-pošta: farmakovigilanca@kclj.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

Pri prevelikem odmerjanju levetiracetama so opazili somnolenco, vznemirjenost, agresivnost, zmanjšano stopnjo zavesti, depresijo dihanja in komo.

Obvladovanje prevelikega odmerjanja

Po akutnem prevelikem odmerjanju se lahko izprazni želodec 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, drugi antiepileptiki, oznaka ATC: N03AX14.

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

Mehanizem delovanja

Mehanizem delovanja levetiracetama še ni popolnoma raziskan. *In vitro* in *in vivo* poskusi kažejo na to, da levetiracetam ne spremeni osnovnih značilnosti celic in običajne nevrottransmisije.

In vitro študije kažejo, da levetiracetam vpliva na nivo Ca^{2+} znotraj nevrona preko delnega zaviranja N-tipa Ca^{2+} kanalčkov in znižanjem sproščanja Ca^{2+} iz zalog znotraj nevrona. Poleg tega delno prepreči zmanjšanje pretoka preko GABA in glicinskih kanalčkov povzročeno s cinkom in β -karbolini. Nadalje se je za levetiracetam v *in vitro* študijah izkazalo, da se veže na specifično mesto v možganskem tkivu glodalcev. 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 antiepileptične zaščite pri mišjem avdiogenem modelu epilepsije. Ta odkritja kažejo, da bi lahko interakcija med levetiracetamom in sinaptičnim vezikularnim proteinom 2A prispevala k antiepileptičnemu mehanizmu delovanju zdravila.

Farmakodinamski učinki

Levetiracetam ščiti pred parcialnimi in primarno generaliziranimi epileptičnimi napadi pri širokem spektru živalskih modelov in nima prokonvulzivnega učinka. Njegov primarni presnovek ni aktiven.

Delovanje na parcialne in generalizirane epileptične napade (epileptiformno proženje/fotoparoksizmalen odgovor) potrjuje širok spekter farmakološkega profila levetiracetama pri ljudeh.

Klinična učinkovitost in varnost

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

Pri odraslih je bila učinkovitost levetiracetama dokazana v treh dvojno slepih, s placebom primerjanih študijah s 1000 mg, 2000 mg ali 3000 mg/dan, ki so bili dani razdeljeni na dva odmerka. Zdravljenje je trajalo do 18 tednov. Delež bolnikov iz združenih analiz, pri katerih je bilo doseženo 50 ali več odstotno zmanjšanje pogostnosti parcialnih epileptičnih napadov na teden pri stalnem odmerku (12/14 tednov), je bil 27,7 % pri bolnikih, ki so prejeli levetiracetam v odmerku 1000 mg, 31,6 % pri bolnikih, ki so prejeli levetiracetam v odmerku 2000 mg in 41,3 % pri bolnikih, ki so prejeli levetiracetam v odmerku 3000 mg, ter 12,6 % pri bolnikih, ki so prejeli placebo.

Pediatrična populacija

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

44,6 % bolnikov, ki so se zdravili z levetiracetamom, in 19,6 % bolnikov, ki so prejeli placebo, je imelo 50 ali več odstotno zmanjšanje pogostnosti parcialnih epileptičnih napadov na teden v primerjavi z izhodiščno vrednostjo. Z nadaljevanjem dolgotrajnega zdravljenja je bilo 11,4 % bolnikov brez napada vsaj 6 mesecev, 7,2 % pa jih je bilo brez napada vsaj 1 leto.

Pri pediatričnih bolnikih (starih od 1 meseca do manj kot 4 leta) je bila učinkovitost levetiracetama dokazana v dvojno slepi, s placebom primerjani študiji, 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 odmerke 20 mg/kg/dan titriran do 40 mg/kg/dan, pri dojenčkih in otrocih, starih od 6 mesecev do manj kot 4 leta, pa odmerke 25 mg/kg/dan titriran do 50 mg/kg/dan. Celokupni dnevni odmerek so dali dvakrat na dan.

Osnovno merilo učinkovitosti je bil delež odziva (odstotek bolnikov z enakim ali več kot 50-odstotnim znižanjem povprečnih pogostnosti parcialnih epileptičnih napadov na dan glede na izhodiščne vrednosti), ki jo je na 48-urnem EEG posnetku določil ocenjevalec, ki ni vedel kdo je prejel placebo in kdo zdravilo. Analiza učinkovitosti je vključevala 109 bolnikov, ki so imeli vsaj 24-urni EEG posnetek tako v izhodiščnem obdobju kot v obdobju ocenjevanja. Na zdravljenje se je odzvalo 43,6 % bolnikov, ki so se zdravili z levetiracetamom, in 19,6 % bolnikov, ki so prejeli placebo. Rezultati so skladni znotraj posamezne starostne skupine. Pri nadaljnjem dolgotrajnem zdravljenju je bilo 8,6 % bolnikov brez napada vsaj 6 mesecev in 7,8 % bolnikov vsaj 1 leto.

35 dojenčkov, starih manj kot 1 leto, s parcialnimi napadi, od katerih jih je bilo le 13 starih < 6 mesecev, je bilo vključenih v klinične študije, kontrolirane s placebom.

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

Učinkovitost levetiracetama za samostojno zdravljenje je bila dokazana pri vzporednih skupinah, v dvojno slepi študiji, ki dokazuje, da levetiracetam ni manj učinkovit od karbamazepina z nadzorovanim sproščanjem (CR - *controlled release*), pri 576 bolnikih, starih 16 let ali več, z na novo ali nedavno ugotovljeno epilepsijo. Bolniki so morali imeti neizzvane parcialne epileptične napade ali samo generalizirane tonično-klonične epileptične napade. Bolniki so bili randomizirani tako, da so prejeli od 400 do 1200 mg karbamazepina CR na dan ali od 1000 do 3000 mg levetiracetama na dan. Trajanje zdravljenja je bilo do 121 tednov oziroma odvisno od odziva.

Šest mesečno 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 CR; prilagojena absolutna razlika med zdravljenjema je bila 0,2 % (95 % IZ: 7,8-8,2). Več kot polovica preiskovancev 12 mesecev ni imela epileptičnih napadov (56,6 % preiskovancev, ki so prejeli levetiracetam, in 58,5 % preiskovancev, ki so prejeli 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 je bila dokazana v dvojno slepi, s placebom primerjani 16-tedenski študiji pri bolnikih, starih 12 let in več, z idiopatsko generalizirano epilepsijo z miokloničnimi epileptičnimi napadi različnih sindromov. Večina bolnikov je imela juvenilno mioklonično epilepsijo.

V tej študiji je bil odmerek levetiracetama 3000 mg/dan, ki je bil dan razdeljen na dva odmerka. 58,3 % bolnikov, ki so se zdravili z levetiracetamom, in 23,3 % bolnikov, ki so prejeli placebo, je imelo vsaj 50-odstotno zmanjšanje števila dni z miokloničnimi epileptičnimi napadi na teden. Z nadaljevanjem dolgotrajnega zdravljenja je bilo 28,6 % bolnikov brez miokloničnih epileptičnih napadov vsaj 6 mesecev, 21,0 % pa jih je bilo brez miokloničnih epileptičnih napadov 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 je bila dokazana v 24-tedenski dvojno slepi, s placebom primerjani študiji, ki je vključevala odrasle, mladostnike in omejeno število otrok z idiopatsko generalizirano epilepsijo s primarno generaliziranimi tonično-kloničnimi (PGTC - *primary generalized 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 je bil odmerek levetiracetama za odrasle in mladostnike 3000 mg/dan, za otroke pa 60 mg/kg/dan, razdeljen na dva odmerka.

Pri 72,2 % bolnikov, ki so se zdravili z levetiracetamom, in 45,2 % bolnikov, ki so prejeli placebo, je bilo doseženo 50 ali več odstotno zmanjšanje pogostnosti PGTC epileptičnih napadov na teden. Z nadaljevanjem dolgotrajnega zdravljenja je bilo 47,4 % bolnikov brez tonično-kloničnih epileptičnih napadov vsaj 6 mesecev, 31,5 % pa jih je bilo brez tonično-kloničnih epileptičnih napadov vsaj 1 leto.

5.2 Farmakodinamične lastnosti

Levetiracetam je zelo topna in permeabilna snov. Ima linearni farmakokinetični profil, z majhno intra- in inter-individualno variabilnostjo. Očistek se pri ponavljajočem dajanju ne spremeni. Ni dokazov o pomembni variabilnosti glede na spol ali raso ali o cirkadiani variabilnosti. Farmakokinetični profil pri bolnikih z epilepsijo je primerljiv s farmakokinetičnim profilom pri zdravih prostovoljcih.

Zaradi popolne in linearne absorpcije je koncentracijo levetiracetama v plazmi mogoče predvideti na podlagi peroralnega odmerka, izraženega v mg/kg telesne mase. Koncentracije levetiracetama v plazmi zato ni potrebno nadzirati.

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

Odrasli in mladostniki

Absorpcija

Levetiracetam se po peroralni uporabi hitro absorbira. 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

Podatkov o porazdelitvi levetiracetama v tkiva pri ljudeh ni na voljo.

Tako levetiracetam kot njegov primarni presnovek se ne vežeta pomembno na beljakovine v plazmi (manj kot 10 %).

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

Biotransformacija

Levetiracetam se pri ljudeh ne presnavlja obsežno. 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 ni farmakološko aktiven.

Odkrili so še dva manj pomembna presnovka. Eden nastane s hidrosilacijo pirolidonskega obroča (1,6 % odmerka), drugi z odprtjem pirolidonskega 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 pokazali, 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-hidrosilaze. Leveteracetam *in vitro* prav tako ne vpliva na glukuronidacijo valprojske kisline.

V kulturi človeških hepatocitov je imel levetiracetam majhen učinek ali pa ni imel učinka na CYP1A2, SULT1E1 ali UGT1A1. Leveteracetam je povzročil blago indukcijo CYP2B6 in CYP3A4. *In vitro* podatki in *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 ± 1 ur in se ne spreminja z odmerkom, potjo uporabe ali ponavljajočo se uporabo. 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 ter 24 % odmerka njegovega primarnega presnovka.

Ledvični očistek levetiracetama, ki je 0,6 ml/min/kg in njegovega primarnega presnovka ucb L057, ki je 4,2 ml/min/kg, 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 priporočljivo dnevni vzdrževalni odmerek zdravila Levetiracetam Sandoz prilagoditi glede na očistek kreatinina (glejte poglavje 4.2).

Pri anuričnih odraslih osebah 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 značilno 4-urno dializo je bila 51 %.

Okvara jeter

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

Pediatrična populacija

Otroci (stari od 4 do 12 let)

Po uporabi enkratnega peroralnega odmerka (20 mg/kg) pri otrocih z epilepsijo (starih od 6 do 12 let) je bil razpolovni čas levetiracetama 6,0 ur. Navidezni očistek, prilagojen na telesno maso, je bil približno 30 % večji kot pri odraslih z epilepsijo.

Po uporabi večkratnega peroralnega odmerka (od 20 do 60 mg/kg/dan) pri otrocih z epilepsijo (starih od 4 do 12 let) se je levetiracetam hitro absorbiral. Največja plazemska koncentracija je bila dosežena med 0,5 in 1 uro po odmerku. Pri najvišji plazemski koncentraciji in površini pod krivuljo so opazili linearno in odmerku 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)

Po uporabi enkratnega odmerka (20 mg/kg) 100 mg/ml peroralne raztopine pri otrocih z epilepsijo (starih od 1 meseca do 4 let) se je levetiracetam hitro absorbiral. Največje plazemske koncentracije so bile dosežene približno 1 uro po odmerku. Farmakokinetični rezultati 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 populacije, ki so jo izvajali pri bolnikih, starih od 1 meseca do 16 let, je bila telesna masa pomembno povezana z navideznim očistkom (očistek se je povečeval s povečevanjem 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 postal zanemarljiv okoli 4. leta starosti.

V obeh analizah farmakokinetike populacije se je navidezni očistek levetiracetama pri sočasni uporabi antiepileptičnega zdravila, ki inducira encime, povečal za približno 20 %.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

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

Neželeni učinki, ki jih v kliničnih študijah niso opazili, opazili pa so jih v študijah na podganah in v manjši meri 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 prilagoditveni odziv, kot je povečanje mase in centrolobularna hipertrofija jeter, maščobna infiltracija jeter in zvišanje vrednosti jetrnih encimov v plazmi.

Pri podganah, pri starših in F1 generaciji, pri odmerkih do 1800 mg/kg/dan (6-kratna vrednost največjega priporočenega odmerka pri ljudeh glede na mg/m² ali na osnovi izpostavljenosti) 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 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 smrtnost zarodkov in povečanja pojava malformacij niso opazili. Odmerek, pri katerem ni 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) in pri zarodkih 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 izrazito 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 (NOAEL), je bil manjši od 200 mg/kg/dan za samice in 200 mg/kg/dan za zarodke (kar je enako 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 (NOAEL) je bil večji ali enak 1800 mg/kg/dan za F0 samice in za preživetje, rast in razvoj F1 potomcev do prenehanja dojenja (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:

17a-147395
povidon K25
mikrokristalna celuloza
premreženi natrijev karmelozat
krospovidon (tip A)
brezvodni koloidni silicijev dioksid
smukec
magnezijev stearat

Filmska obloga za 250 mg:

hipromeloza
hidroksipropilceluloza
makrogol 6000
titanov dioksid (E171)
smukec
indigotin (E132)

Filmska obloga za 500 mg:

hipromeloza
hidroksipropilceluloza
makrogol 6000
titanov dioksid (E171)
smukec
rumeni železov oksid (E172)

Filmska obloga za 750 mg:

hipromeloza
hidroksipropilceluloza
makrogol 6000
titanov dioksid (E171)
smukec
rdeči železov oksid (E172)
rumeni železov oksid (E172)

Filmska obloga za 1000 mg:

hipromeloza
hidroksipropilceluloza
makrogol 6000
titanov dioksid (E171)
smukec

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

Po prvem odprtju HDPE plastenke: 100 dni.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Tablete zdravila Levetiracetam Sandoz 250 mg so pakirane v OPA/Al/PVC - Al pretisne omote v kartonskih škatlah po 10, 20, 28, 30, 50, 50x1, 60, 100, 120 in 200 filmsko obloženih tablet ali v HDPE plastenke s polipropilensko zaporko in sušilnim sredstvom iz silikagela v obliki kapsule s po 10, 20, 30, 50, 60, 100, 120 in 200 filmsko obloženimi tabletami. HDPE plastenke so pakirane v kartonske škatle.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

Tablete zdravila Levetiracetam Sandoz 500 mg, 750 mg in 1000 mg so pakirane v OPA/Al/PVC – Al pretisne omote v kartonskih škatlah po 10, 28, 30, 50, 50x1, 60, 100, 120 in 200 filmsko obloženih tablet ali v HDPE plastenke s polipropilensko zaporko in sušilnim sredstvom iz silikagela v obliki kapsule s po 10, 20, 30, 50, 60, 100, 120 in 200 filmsko obloženimi tabletami. HDPE plastenke so pakirane v kartonske škatle.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Sandoz d.d., Verovškova 57, 1000 Ljubljana, Slovenija

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

Levetiracetam Sandoz 250 mg filmsko obložene tablete
pretisni omot: H/11/00912/001-010,
HDPE platenka: H/11/00912/0011, H/11/00912/042-048

Levetiracetam Sandoz 500 mg filmsko obložene tablete
pretisni omot: H/11/00912/012-020,
HDPE platenka: H/11/00912/0021, H/11/00912/049-055

Levetiracetam Sandoz 750 mg filmsko obložene tablete
pretisni omot: H/11/00912/022-030,
HDPE platenka: H/11/00912/0031, H/11/00912/056-062

Levetiracetam Sandoz 1000 mg filmsko obložene tablete
pretisni omot: H/11/00912/032-040,
HDPE platenka: H/11/00912/0041, H/11/00912/063-069

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 28.10.2011

Datum zadnjega podaljšanja: 6.2.2017

17a-147395

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

22.12.2016