

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1 IME ZDRAVILA

Normeg 250 mg filmsko obložene tablete

Normeg 500 mg filmsko obložene tablete

Normeg 750 mg filmsko obložene tablete

Normeg 1000 mg filmsko obložene tablete

2 KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Normeg 250 mg: ena filmsko obložena tableta vsebuje 250 mg levetiracetama.

Normeg 500 mg: ena filmsko obložena tableta vsebuje 500 mg levetiracetama.

Normeg 750 mg: ena filmsko obložena tableta vsebuje 750 mg levetiracetama.

Normeg 1000 mg: ena filmsko obložena tableta vsebuje 1000 mg levetiracetama.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3 FARMACEVTSKA OBLIKA

Filmsko obložena tableta.

Normeg 250 mg:

Modre podolgovate filmsko obložene tablete dolžine približno 12,6 mm in širine približno 6,1 mm, z razdelilno zarezo na obeh straneh.

Normeg 500 mg:

Rumene podolgovate filmsko obložene tablete dolžine približno 16,1 mm in širine približno 7,6 mm, z razdelilno zarezo na obeh straneh.

Normeg 750 mg:

Oranžne podolgovate filmsko obložene tablete dolžine približno 18,6 mm in širine približno 8,6 mm, z razdelilno zarezo na obeh straneh.

Normeg 1000 mg:

Bele do sivo bele podolgovate filmsko obložene tablete dolžine približno 19,1 mm in širine približno 10,1 mm, z razdelilno zarezo na obeh straneh.

Razdelilna zareza ni namenjena lomljenju tablete.

4 KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Normeg je indicirano za samostojno zdravljenje parcialnih napadov s sekundarno generalizacijo ali brez nje pri bolnikih od 16. leta starosti z na novo diagnosticirano epilepsijo.

Zdravilo Normeg je indicirano za dopolnilno zdravljenje:

- parcialnih napadov s sekundarno generalizacijo ali brez nje pri odraslih, otrocih in dojenčkih od 1. meseca starosti z epilepsijo.
- miokloničnih napadov pri odraslih in mladostnikih od 12. leta starosti z juvenilno mioklonično epilepsijo.
- primarno generaliziranih tonično-kloničnih napadov pri odraslih in mladostnikih od 12. leta starosti z idiopatsko generalizirano epilepsijo.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

- Samostojno zdravljenje

Odrasli in mladostniki od 16. leta starosti

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 nadalje poveča za 250 mg dvakrat na dan vsaka dva tedna glede na klinični odziv. Največji odmerek je 1500 mg dvakrat na dan.

- Dopolnilno zdravljenje

Odrasli (≥ 18 let) in mladostniki (od 12 do 17 let), težki 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. Odmerek lahko povečujemo ali zmanjšujemo za 500 mg dvakrat na dan na vsaka 2 tedna do 4 tedne.

Posebne populacije

Starejši (65 let in več)

Pri starejših bolnikih s slabšim delovanjem ledvic je priporočljiva prilagoditev odmerka (glejte spodaj "Ledvična okvara").

Ledvična okvara

Dnevni odmerek je potrebno prilagoditi individualno glede na delovanje ledvic.

Sklicujoč se na spodnjo tabelo se odmerek za odrasle bolnike prilagodi, kot je navedeno. Za uporabo te tabele 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 iz koncentracije kreatinina v serumu (mg/dl) po formuli:

$$[140 - \text{starost (leta)}] \times \text{masa (kg)}$$

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

$$72 \times \text{koncentracija kreatinina v serumu (mg/dl)}$$

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

$$\text{CLcr (ml/min)}$$

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

Prilagoditev odmerjanja pri odraslih in mladostnikih z ledvično okvaro in s telesno maso večjo kot 50 kg:

Skupina	Očistek kreatinina (ml/min/1,73m ²)	Odmerjanje in pogostnost
Normalno	> 80	500 to 1500 mg dvakrat na dan
Blaga	50-79	500 to 1000 mg dvakrat na dan
Zmerna	30-49	250 to 750 mg dvakrat na dan
Huda	< 30	250 to 500 mg dvakrat na dan
Končna ledvična odpoved bolniki na dializi ⁽¹⁾	-	500 to 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 ledvično okvaro je treba odmerek levetiracetama prilagoditi glede na delovanje ledvic, ker je z njihovim delovanjem povezan tudi očistek levetiracetama. To priporočilo temelji na študiji pri odraslih bolnikih z ledvično okvaro.

CLcr v ml/min/1,73 m² je pri mlajših mladostnikih, otrocih in dojenčkih mogoče oceniti iz 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 z ledvično okvaro in s telesno maso do 50 kg

Skupina	Očistek kreatinina (ml/min/1,73m ²)	Odmerjanje in pogostnost ⁽¹⁾	
		Dojenčki od 1 meseca do manj kot 6 mesecev	Dojenčki od 6. do 23. meseca, otroci in mladostniki s telesno maso manj kot 50 kg
Normalno delovanje ledvic	> 80	7 do 21 mg/kg dvakrat na dan	10 do 30 mg/kg dvakrat na dan
Blaga ledvična okvara	50-79	7 do 14 mg/kg dvakrat na dan	10 do 20 mg/kg dvakrat na dan
Zmerna ledvična okvara	30-49	3,5 do 10,5 mg/kg dvakrat na dan	5 do 15 mg/kg dvakrat na dan
Huda ledvična okvara	< 30	3,5 do 7 mg/kg dvakrat na dan	5 do 10 mg/kg dvakrat na dan
Končna ledvična odpoved bolniki na dializi	--	7 do 14 mg/kg enkrat na dan (2) (4)	10 do 20 mg/kg enkrat na dan (3) (5)

(1) Za odmerke do 250 mg in odmerjanje pri bolnikih, ki ne morejo pogoltniti tablet, je potrebno uporabiti peroralno raztopino.

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

(3) Prvi dan zdravljenja z levetiracetamom je priporočljiv začetni odmerek 15 mg/kg.

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

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

Jetrna okvara

Pri bolnikih z blago do zmerno jetrno okvaro odmerka ni potrebno prilagajati. Pri bolnikih s hudo jetrno okvaro z očistkom kreatinina ne moremo vedno pravilno oceniti stopnje ledvične odpovedi. Če je očistek kreatinina $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, 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.

Tablete niso primerne za zdravljenje dojenčkov in otrok, starih manj kot 6 let. Pri tej populaciji se priporoča uporaba peroralne raztopine. Prav tako jakosti tablet, ki so na voljo, niso primerne za začetno zdravljenje pri otrocih, težkih manj kot 25 kg, za uporabo pri bolnikih, ki ne morejo pogoltniti tablet ali za dajanje odmerkov nižjih od 250 mg. V vseh zgoraj naštetih primerih se priporoča uporaba peroralne raztopine.

Samostojno zdravljenje

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

Podatkov ni na voljo.

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

Peroralna raztopina je najprimernejša farmacevtska oblika za uporabo pri dojenčkih in otrocih, mlajših od 6 let.

Začetni terapevtski odmerek je 10 mg/kg dvakrat dnevno.

Glede na klinični odziv in prenašanje lahko odmerek povečamo do 30 mg/kg dvakrat dnevno. Odmerek lahko povečujemo ali zmanjšujemo za največ 10 mg/kg dvakrat na dan vsaka 2 tedna. Uporablja naj se najmanjši učinkovit odmerek.

Pri otrocih, ki so težki 50 kg ali več, je odmerjanje enako kot pri odraslih.

Priporočeno odmerjanje pri dojenčkih od 6. meseca starosti, otrocih in mladostnikih:

Telesna masa	Začetni odmerek: 10 mg/kg dvakrat na dan	Največji odmerek: 30 mg/kg dvakrat na dan
6 kg ⁽¹⁾	60 mg dvakrat na dan	180 mg dvakrat na dan
10 kg ⁽¹⁾	100 mg dvakrat na dan	300 mg dvakrat na dan
15 kg ⁽¹⁾	150 mg dvakrat na dan	450 mg dvakrat na dan
20 kg ⁽¹⁾	200 mg dvakrat na dan	600 mg dvakrat na dan
25 kg	250 mg dvakrat na dan	750 mg dvakrat na dan
nad 50 kg ⁽²⁾	500 mg dvakrat na dan	1500 mg dvakrat na dan

(1) Pri otrocih, težkih 25 kg ali manj, je zdravljenje bolje začeti s pediatrično farmacevtsko obliko (peroralno raztopino).

(2) Pri otrocih in mladostnikih, težkih 50 kg ali več, je odmerjanje enako kot pri odraslih.

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

Za zdravljenje dojenčkov je potrebno uporabiti peroralno raztopino.

Način uporabe

Filmsko obložene tablete se zaužijejo peroralno, pogoltniti jih je treba z zadostno količino 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

Prekinitev

Če je treba zdravljenje z zdravilom Normeg prekiniti, je skladno s trenutno klinično prakso priporočljivo, da se zdravljenje opusti postopoma (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).

Ledvična insuficienca

Pri bolnikih z ledvično okvaro bo pri uporabi levetiracetama morda potrebna prilagoditev odmerka. Pri bolnikih s hudo okvaro delovanja jeter je pred izbiro odmerka priporočljivo oceniti delovanje ledvic (glejte poglavje 4.2).

Samomor

Pri bolnikih, ki so se zdravili z antiepileptiki (vključno z levetiracetamom), so poročali o samomoru, poskusu samomora, samomorilnem mišljenju in vedenju. Majhno povečanje tveganja za pojav samomorilnih misli in vedenja je pokazala tudi metaanaliza randomiziranih, s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanj antiepileptikov. Mehanizem tega tveganja ni znan.

Zato je treba bolnike med zdravljenjem nadzirati glede znakov depresije in/ali samomorilnega mišljenja in vedenja ter razmisliti o ustreznem zdravljenju. Bolnikom (in skrbnikom bolnikov) je treba svetovati, naj poiščejo zdravniško pomoč, če se pojavijo znaki depresije in/ali samomorilnega mišljenja in vedenja.

Pediatrična populacija

Zdravilo v obliki tablete ni prilagojeno za uporabo pri dojenčkih in otrocih, mlajših od 6 let.

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 endokrinih žlez, spolno dozorevanje in plodnost pri otrocih ostajajo neznani.

Pri dojenčkih z epilepsijo, mlajših od 1 leta, varnost in učinkovitost levetiracetama nista bili dovolj raziskani. V klinične študije je bilo vključenih samo 35 dojenčkov s parcialnimi napadi, starih manj kot 1 leto, od teh jih je bilo samo 13 mlajših od 6 mesecev.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Antiepileptiki

Podatki iz kliničnih študij, izvedenih pri odraslih pred prihodom zdravila na trg kažejo, da levetiracetam ne vpliva na serumsko koncentracijo ostalih antiepileptikov (fenitoina, karbamazepina, valprojske kisline, fenobarbitala, lamotrigina, gabapentina in primidona), in da te antiepileptične učinkovine ne vplivajo na farmakokinetiko levetiracetama.

Tako kot pri odraslih, tudi pri otrocih, ki so prejeli do 60 mg/kg/dan levetiracetama, ni dokazov o klinično značilnem medsebojnem delovanju z zdravili.

Retrospektivna ocena farmakokinetičnih interakcij pri otrocih in mladostnikih z epilepsijo (starih od 4 do 17 let) je potrdila, da dopolnilna terapija s peroralno vzetim levetiracetamom ni vplivala na serumske koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja pri sočasnem dajanju karbamazepina in valproata. Vendar pa podatki nakazujejo, da je pri otrocih, ki se zdravijo z antiepileptičnimi zdravili, ki inducirajo encime, očistek levetiracetama povečan za 20 %. Prilagoditev odmerjanja ni potrebna.

Probenecid

Ugotovili so, da probenecid (500 mg štirikrat na dan), ki blokira ledvično tubularno sekrecijo, zmanjša ledvični očistek primarnega presnovka, ne pa tudi levetiracetama. Kljub temu ostane koncentracija primarnega presnovka nizka. Pričakovati je, da tudi druga zdravila, ki se izločajo z aktivno tubularno sekrecijo, lahko zmanjšajo ledvični očistek tega presnovka. Učinka levetiracetama na probenecid niso raziskali, prav tako ni znan njegov učinek na druga zdravila, ki se izločajo z aktivno sekrecijo, npr. na NSAID, sulfonamide in metotreksat.

Peroralni kontraceptivi in druge farmakokinetične interakcije

Levetiracetam v odmerku 1000 mg na dan ni vplival na farmakokinetiko peroralnih kontraceptivov (etinilestradiola in levonorgestrela); endokrini parametri (luteinizirajoči hormon in progesteron) se niso spremenili. Levetiracetam v odmerku 2000 mg na dan ni vplival na farmakokinetiko digoksina in varfarina; protrombinski čas se ni spremenil. Sočasna uporaba levetiracetama z digoksinom, peroralnimi kontraceptivi in varfarinom ni vplivala na farmakokinetiko levetiracetama.

Antacidi

Podatkov o vplivu antacidov na absorpcijo levetiracetama ni.

Hrana in alkohol

Hrana ne vpliva na obseg absorpcije levetiracetama, rahlo pa zmanjša hitrost absorpcije.

Podatkov o interakciji levetiracetama z alkoholom ni.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

O uporabi levetiracetama pri nosečnicah ni dovolj podatkov. Študije na živalih so pokazale škodljiv vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Potencialno tveganje za ljudi ni znano.

Levetiracetama med nosečnostjo in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo kontracepcije, ni priporočljivo uporabljati, razen če ni nedvomno potrebno.

Kot pri drugih antiepileptikih lahko fiziološke spremembe med nosečnostjo vplivajo na koncentracijo levetiracetama. V času nosečnosti so opazili zmanjšano koncentracijo 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 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 glede na pomembnost dojenja.

Plodnost

V študijah na živalih vpliva na plodnost niso odkrili (glejte poglavje 5.3). Kliničnih podatkov ni na razpolago. Možno tveganje pri ljudeh ni znano.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študije o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso bile izvedene. Pri nekaterih bolnikih se lahko zaradi različne individualne občutljivosti predvsem na začetku zdravljenja ali po povečanju odmerka pojavi somnolenca ali drugi simptomi povezani s centralnim živčnim sistemom. Ti bolniki morajo biti zato previdni pri izvajanju zahtevnih opravil, npr. pri vožnji vozil ali upravljanju strojev. Bolnikom svetujemo, naj ne vozijo ali upravljajo s stroji, dokler se ne ugotovi, da zdravilo ne vpliva na njihovo sposobnost izvajanja teh dejavnosti.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

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. Neželeni učinki, o katerih so najpogosteje poročali,

so bili nazofaringitis, somnolenca, glavobol, utrujenost in omotica. 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 obdobju trženja, so navedeni v spodnji tabeli po organskih sistemih in pogostnosti. Pogostnost neželenih učinkov 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 $< 1/1.000$) in 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 ⁽¹⁾	pancitopenija ^(1,2) , nevtropenija ⁽¹⁾
Presnovne in prehranske motnje		anoreksija	zmanjšanje telesne mase ⁽¹⁾ , povečanje telesne mase	
Psihiatrične motnje		depresija, sovražnost/ agresivnost, anksioznost ⁽¹⁾ , nespečnost, živčnost/razdražljivost	poskus samomora ⁽¹⁾ , razmišljanje o samomoru ⁽¹⁾ , psihotične motnje ⁽¹⁾ , nenormalno vedenje ⁽¹⁾ , halucinacije ⁽¹⁾ , jeza ⁽¹⁾ , stanje zmedenosti ⁽¹⁾ , čustvena labilnost/nihanja v razpoloženju, agitacija	samomor ⁽¹⁾ , osebnostne motnje, motnje mišljenja
Bolezni živčevja	somnolenca, glavobol	konvulzije, motnje ravnotežja, omotica, letargija, tremor	amnezija, oslavljen spomin, poslabšana koordinacija/ataksija, parestezija ⁽¹⁾ , motnje pozornosti	horeoatetoza ⁽¹⁾ , diskinezija ⁽¹⁾ , hiperkinezija
Očesne bolezni			diplopija, zamegljen vid	
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta		vrtoglavica		
Bolezni dihal, prsnega koša in		kašelj		

mediastinalnega prostora				
Bolezni prebavil		bolečina v trebuhu, driska, dispepsija, bruhanje, navzeja		pankreatitis ⁽¹⁾
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov			nenormalne vrednosti jetrnih funkcij ⁽¹⁾	odpoved jeter ⁽¹⁾ , hepatitis ⁽¹⁾
Bolezni kože in podkožja		izpuščaj	alopecija ⁽¹⁾ , ekcem, pruritus	toksična epidermalna nekroliza ⁽¹⁾ , Stevens-Johnsonov sindrom ⁽¹⁾ , multiformni eritem ⁽¹⁾
Bolezni mišičnoskeletnega sistema in vezivnega tkiva			mišična oslabelost, mialgija	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		astenija/utrujenost		
Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih			poškodba	
⁽¹⁾ neželeni učinki dodani med postmarketinškimi izkušnjami				
⁽²⁾ supresija kostnega mozga identificirana v posameznih primerih				

Opis izbranih neželenih učinkov

Tveganje za pojav anoreksije je večje pri sočasni uporabi topiramata in levetiracetama. V nekaterih primerih alopecije so po prekinitvi zdravljenja z levetiracetamom opazili izboljšanje.

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.

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. Pogostejše 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 %). Pogostejše 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 poslabšani koordinaciji (pogosto, 3,3 %).

Dvojno slepa, s placebom nadzorovana pediatrična študija o varnosti zasnovana za dokaz enakovrednosti zdravljenja, je ovrednotila kognitivne in nevropsihološke učinke levetiracetama pri pediatričnih bolnikih starih od 4 do 16 let s parcialnimi napadi. Zaključili so, da se levetiracetam glede odstopanja od izhodiščne izmerjene vrednosti pri testiranju spomina in pozornosti (Leiter-R Attention and Memory, Memory Screen Composite) ne razlikuje (ni manjvreden) od placeba pri populaciji po protokolu. Rezultati povezani z vedenjskimi in emocionalnimi funkcijami so pri bolnikih, ki so se zdravili z levetiracetamom, pokazali poslabšanje agresivnega vedenja, merjenega na standardiziran in sistematičen način z uporabo validiranega merskega pripomočka (CBCL – Achenbach Child Behavior Checklist).

Kljub temu pa se osebam, ki so jemale levetiracetam med dolgotrajno, odprto, nadaljevalno študijo, vedenje in čustveno odzivanje v povprečju ni poslabšalo; natančneje, rezultati meritev agresivnega obnašanja niso bili slabši od začetnih vrednosti.

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

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

Obvladovanje prevelikega odmerjanja

Po akutnem prevelikem odmerjanju lahko želodec izpraznimo z izpiranjem ali tako, da sprožimo bruhanje. 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-pirolidinacetamida), ki kemično ni podoben drugim antiepileptičnim učinkovinam.

Mehanizem delovanja

Mehanizem delovanja levetiracetama še vedno ni popolnoma pojasnjen, vendar kaže, da je drugačen od mehanizmov delovanja drugih antiepileptičnih zdravil. Poskusi *in vitro* in *in vivo* kažejo, da levetiracetam ne spreminja osnovnih značilnosti celic in normalnega živčnega prenosa.

In vitro študije so pokazale, da levetiracetam vpliva na nivo Ca^{2+} znotraj nevrona preko delne inhibicije Ca^{2+} kanalčkov tipa N-tipa in z zmanjšanjem sproščanja Ca^{2+} iz zaloga znotraj nevrona. Poleg tega delno zavre zmanjšanje pretoka preko GABA in glicinskih kanalčkov, povzročeno s cinkom in β -karbolini. Nadalje se je za levetiracetam v *in vitro* študijah pokazalo, 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 afiniteto za vezavo na sinaptični vezikularni protein 2A, ki je sorazmerna z jakostjo antiepileptične zaščite pri mišjem audiogenem 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 povzroči zaščito pred parcialnimi in primarno generaliziranimi 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

Dopolnilno zdravljenje napadov parcialnega izvora s sekundarno generalizacijo ali brez nje pri odraslih, mladostnikih, otrocih in dojenčkih od 1 meseca starosti, z epilepsijo.

Pri odraslih je bila učinkovitost levetiracetama dokazana v 3 dvojno slepih, s placebom nadzorovanih študijah s 1000 mg, 2000 mg ali 3000 mg/dan, razdeljenih na dva odmerka, ter s trajanjem zdravljenja do 18 tednov. Skupna analiza je pokazala, da je bil delež bolnikov, pri katerih je bilo doseženo 50 ali več odstotno zmanjšanje pogostnosti parcialnih napadov na teden pri ustaljenem odmerku (po 12 do 14 tednih) glede na začetno stanje, 27,7 % pri bolnikih, ki so prejeli 1000 mg, 31,6 % pri bolnikih, ki so prejeli 2000 mg in 41,3 % pri bolnikih, ki so prejeli 3000 mg levetiracetama, 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 nadzorovani študiji, ki je vključevala 198 bolnikov in trajala 14 tednov. V tej študiji so bolniki prejeli stalen odmerek levetiracetama 60 mg/kg/dan (odmerjanje dvakrat na dan).

Pri 44,6 % bolnikov, ki so se zdravili z levetiracetamom, in 19,6 % bolnikov, ki so prejeli placebo, je prišlo do 50 ali več odstotnega zmanjšanja pogostosti parcialnih napadov na teden. 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 starosti) je bila učinkovitost levetiracetama dokazana v dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji, ki je vključevala 116 bolnikov in je trajala 5 dni. V tej študiji so bolnikom glede na shemo titriranja, primerno njihovi starosti predpisali dnevni odmerek 20 mg/kg, 25 mg/kg, 40 mg/kg ali 50 mg/kg peroralne raztopine. V tej študiji so pri dojenčkih starih od 1 meseca do manj kot 6 mesecev uporabljali odmerek 20 mg/kg/dan titriran do 40 mg/kg/dan, za dojenčke in otroke od 6. meseca do manj kot 4. leta starosti pa odmerek 25 mg/kg/dan titriran do 50 mg/kg/dan. Celokupni dnevni odmerek so dali v dveh delih (dvakrat na dan).

Osnovno merilo učinkovitosti je bila stopnja odzivanja (odstotek bolnikov z ≥ 50 % znižanjem povprečne pogostosti parcialnih napadov na dan glede na začetne 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 v začetnem in evalvacijskem obdobju. 43,6 % bolnikov, ki so se zdravili z levetiracetamom in 19,6 % bolnikov, ki so prejeli placebo, se je na zdravljenje odzvalo. Rezultati so skladni znotraj posamezne starostne skupine. Pri nadaljnjem dolgotrajnem zdravljenju je bilo 8,6 % bolnikov brez napadov najmanj 6 mesecev in 7,8 % bolnikov najmanj 1 leto.

Samostojno zdravljenje parcialnih napadov s sekundarno generalizacijo ali brez nje pri bolnikih od 16. leta starosti z na novo diagnosticirano epilepsijo.

Učinkovitost levetiracetama za samostojno zdravljenje je bila dokazana v dvojno slepi primerjavi vzporednih skupin, izpeljani pri 576 bolnikih, starih 16 let ali več, z na novo ali nedavno diagnosticirano epilepsijo, ki dokazuje, da levetiracetam po učinkovitosti ni nič slabši od karbamazepina z nadzorovanim sproščanjem (CR). Bolniki so morali imeti neizzvane parcialne napade ali samo generalizirane tonično-klonične napade. Naključno razdeljeni bolniki so prejeli 400-1200 mg karbamazepina z nadzorovanim sproščanjem (CR) na dan ali 1000-3000 mg levetiracetama na dan, trajanje zdravljenja pa je bilo do 121 tednov, oziroma odvisno od odziva.

73,0 % bolnikov, ki so se zdravili z levetiracetamom, in 72,8 % bolnikov, ki so se zdravili s karbamazepinom z nadzorovanim sproščanjem (CR), je bilo šest mesecev brez napadov; prilagojena absolutna razlika med zdravljenjema je bila 0,2 % (95 % CI: 7,8-8,2). Več kot polovica preiskovancev

12 mesecev ni imela 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, je bilo mogoče pri omejenem številu bolnikov, ki so se odzvali na dopolnilno zdravljenje z levetiracetamom (36 od 69 odraslih bolnikov), prekiniti sočasno protiepileptično zdravljenje.

Dopolnilno zdravljenje miokloničnih napadov pri odraslih in mladostnikih, od 12. leta starosti, z juvenilno mioklonično epilepsijo.

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

V tej študiji je bil odmerek levetiracetama 3000 mg na 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 napadi na teden. Dolgoročno je bilo po nadaljevanju zdravljenja 28,6 % bolnikov brez miokloničnih napadov vsaj 6 mesecev, 21,0 % pa jih je bilo brez miokloničnih napadov vsaj 1 leto.

Dopolnilno zdravljenje primarno generaliziranih tonično-kloničnih napadov pri odraslih in mladostnikih od 12. leta starosti, z idiopatsko generalizirano epilepsijo.

Učinkovitost levetiracetama je bila dokazana v 24-tedenski dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji, ki je vključevala odrasle, mladostnike in manjše število otrok z idiopatsko generalizirano epilepsijo s primarno generaliziranimi tonično-kloničnimi (PGTC) napadi pri različnih sindromih (juvenilna mioklonična epilepsija, juvenilna epilepsija z absencami, otroška epilepsija z absencami ali epilepsija z grand mal napadi pri prebujanju). V tej študiji je bil odmerek levetiracetama za odrasle in mladostnike 3000 mg na 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 bila pogostnost PGTC napadov na teden zmanjšana za 50 ali več odstotkov. Dolgoročno je bilo po nadaljevanju zdravljenja 47,4 % bolnikov brez tonično-kloničnih napadov vsaj 6 mesecev, 31,5 % pa jih je bilo brez tonično-kloničnih napadov vsaj 1 leto.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Levetiracetam je zelo lahko topna in permeabilna snov. Ima linearni farmakokinetični profil z majhno intra- in interindividualno variabilnostjo. Očistek se po ponavljajočem dajanju ne spremeni. Med

spoloma, rasami ali cirkadiano ni znakov pomembne 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 nadzorovati.

Pri odraslih in otrocih so ugotovili pomembno povezavo med koncentracijo v plazmi in slini (razmerje koncentracij slina/plazma se giblje med 1 in 1,7 za tableto za peroralno uporabo in za peroralno raztopino 4 ure po odmerku).

Odrasli in mladostniki

Absorpcija

Levetiracetam se po peroralni uporabi hitro absorbira. Absolutna biološka uporabnost zdravila je pri peroralni uporabi skoraj 100 %.

Največje koncentracije v plazmi (C_{max}) dosežemo 1,3 ure po odmerku. Ob uporabi dvakrat na dan dosežemo stanje dinamičnega ravnovesja v dveh dneh.

Po posamičnem 1000 mg odmerku je največja koncentracija (C_{max}) ponavadi 31 µg/ml, po ponavljajočih odmerkih 1000 mg dvakrat na dan pa 43 µg/ml.

Obseg absorpcije ni odvisen od odmerka; tudi hrana ne vpliva na obseg absorpcije.

Porazdelitev

Pri ljudeh ni podatkov o porazdelitvi levetiracetama v tkivih.

Niti levetiracetam niti njegov primarni presnovek se ne vežeta v veliki meri na beljakovine plazme (<10 %).

Volumen porazdelitve levetiracetama je približno 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 ni farmakološko aktiven.

Odkrili so še dva manj pomembna presnovka. Eden nastane s hidroksilacijo 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-hidroksilaze. 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 medsebojnega delovanja peroralnih kontraceptivov, digoksina in varfarina kažejo, da ni pričakovati pomembne *in vivo* encimske indukcije, zato je malo možnosti za interakcije med levetiracetamom in drugimi snovmi oz. obratno.

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 0,6 ml/min/kg in njegovega primarnega presnovka ucb L057 4,2 ml/min/kg kažeta na to, da se levetiracetam izloča z glomerulno filtracijo, ki ji sledi tubularna reabsorpcija, primarni presnovek pa se poleg glomerulne filtracije izloča tudi z aktivno tubularno sekrecijo. Izločanje levetiracetama korelira z očistkom kreatinina.

Starejši

Pri starejših se razpolovni čas podaljša za približno 40 % (10 do 11 ur). To je povezano z zmanjšanim delovanjem ledvic v tej populaciji (glejte poglavje 4.2).

Ledvična okvara

Navidezni telesni očistek levetiracetama in njegovega primarnega presnovka korelira z očistkom kreatinina. Zato je priporočljivo dnevni vzdrževalni odmerek levetiracetama pri bolnikih z zmerno in hudo ledvično okvaro prilagoditi glede na očistek kreatinina (glejte poglavje 4.2).

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

Delež odstranitve levetiracetama med značilno 4-urno dializo je bil 51 %.

Jetrna okvara

Pri preiskovancih z blago in zmerno jetrno okvaro se očistek levetiracetama ni pomembno spremenil, pri večini preiskovancev s hudo jetrno okvaro 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 enkratnem posamičnem peroralnem odmerku (20 mg/kg) pri otrocih z epilepsijo (starih od 6 do 12 let) je bil razpolovni čas levetiracetama 6,0 ur. Navidezni telesni očistek preračunan na telesno maso je bil približno 30 % večji kot pri odraslih z epilepsijo.

Po večkratnem peroralnem odmerku (od 20 do 60 mg/kg/dan) pri otrocih z epilepsijo (starih od 4 do 12 let) se je levetiracetam hitro absorbiral. Najvišja plazemska koncentracija je bila dosežena 0,5 do 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 enkratnem posamičnem odmerku (20 mg/kg) 100 mg/ml peroralne raztopine pri otrocih z epilepsijo (starih od 1 meseca do 4 let) se je levetiracetam hitro absorbiral in plazemska koncentracija je bila dosežena približno 1 uro po odmerku. Farmakokinetični rezultati kažejo, da je 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 farmakokinetični analizi populacije, ki so jo izvajali pri bolnikih starosti od 1 meseca do 16 let, sta bila navidezni očistek, ki se je povečeval s povečevanjem telesne mase, in navidezni volumen porazdelitve signifikantno odvisna od telesne mase. Na oba parametra je vplivala tudi starost. Vpliv starosti je bil izrazit pri mlajših dojenčkih, z naraščanjem let je upadal in postal zanemarljiv okoli 4. leta starosti.

V obeh farmakokinetičnih analizah populacije se je navidezni očistek levetiracetama pri sočasni uporabi protiepileptičnega 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.

V študijah na podganah in manjši meri na miših, so pri izpostavljenosti, ki je bila podobna izpostavljenosti pri človeku, opazili neželene učinke, ki jih v kliničnih študijah niso opazili in bi lahko bili pomembni za klinično uporabo. Ti vključujejo jetrne spremembe s povečanjem mase jeter in centrolobularno hipertrofijo jeter, maščobno infiltracijo jeter in zvišanje jetrnih encimov v plazmi, kar kaže na odziv s prilagajanjem.

Pri podganah, starševske in F1 generacije, ki so dobivale odmerke do 1800 mg/kg/dan (6-kratna vrednost največjega priporočenega odmerka pri ljudeh glede na mg/m² ali na izpostavljenost) niso opazili neželenih učinkov na plodnost samcev ali samic ali na sposobnost razmnoževanja.

Dve študiji vpliva na embrio-fetalni razvoj so izvedli na podganah pri odmerkih 400, 1200 in 3600 mg/kg/dan. Pri 3600 mg/kg/dan se je samo v eni od obeh študij embrio-fetalnega razvoja telesna masa plodu zanemarljivo zmanjšala v povezavi z marginalnim povečanjem skeletnih sprememb/manjših anomalij. Vpliva na umrljivosti zarodkov in povečanega pojava malformacij ni bilo. Odmerek, pri katerem ni mogoče opaziti neželenih učinkov (NOAEL), 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.

Štiri študije embrio-fetalnega razvoja pri kuncih so izvedli z odmerki 200, 600, 800, 1200 in 1800 mg/kg/dan. Odmerki 1800 mg/kg/dan so sprožili izrazito toksičnost pri samicah in zmanjšanje telesne mase plodov, povezano s povečanjem pogostnosti plodov s kardiovaskularnimi/skeletnimi anomalijami. Odmerek, pri katerem ni mogoče opaziti neželenih učinkov (NOAEL), je bil < 200 mg/kg/dan za samice in 200 mg/kg/dan za plodove (je enako največjemu priporočenemu odmerku pri ljudeh glede na mg/m²).

Peri- in postnatalno razvojno študijo pri podganah so izvedli z odmerki levetiracetama 70, 350 in 1800 mg/kg/dan. Odmerek, pri katerem ni mogoče opaziti neželenih učinkov (NOAEL) je bil ≥1800 mg/kg/dan pri F0 samicah in za preživetje, rast in razvoj F1 mladičev do prenehanja dojenja (6- kratna vrednost največjega priporočenega odmerka pri ljudeh glede na mg/m²).

V študijah na novoskotenih živalih in mladičih živali so dokazali, da pri 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), ni bilo neželenih učinkov na običajne kazalce razvoja in dozorevanja.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Normeg 250 mg filmsko obložene tablete

Jedro tablete:

povidon 30

premreženi natrijev karmelozat

brezvodni koloidni silicijev dioksid

natrijev stearilfumarat

Filmska obloga:

hipromeloza 2910/5

makrogol 6000

smukec

titanov dioksid (E171)

simetikonska emulzija (67,4 % prečiščene vode, 30,0 % simetikona, 2,5 % metilceluloze, 0,1 % sorbinske kisline)

indigo karmin (E132)

Normeg 500 mg filmsko obložene tablete

Jedro tablete:

povidon 30

premreženi natrijev karmelozat

brezvodni koloidni silicijev dioksid

natrijev stearilfumarat

Filmska obloga:

hipromeloza 2910/5

makrogol 6000

smukec

titanov dioksid (E171)

simetikonska emulzija (67,4 % prečiščene vode, 30,0 % simetikona, 2,5 % metilceluloze, 0,1 % sorbinske kisline)

rumeni železov oksid (E172)

Normeg 750 mg filmsko obložene tablete

Jedro tablete:

povidon 30

premreženi natrijev karmelozat

brezvodni koloidni silicijev dioksid

natrijev stearilfumarat

Filmska obloga:

hipromeloza 2910/5

makrogol 6000

smukec

titanov dioksid (E171)

simetikonska emulzija (67,4 % prečiščene vode, 30,0 % simetikona, 2,5 % metilceluloze, 0,1 % sorbinske kisline)

rdeči železov oksid (E172)

rumeni železov oksid (E172)

Normeg 1000 mg filmsko obložene tablete

Jedro tablete:

povidon 30

premreženi natrijev karmelozat

brezvodni koloidni silicijev dioksid

natrijev stearilfumarat

Filmska obloga:

hipromeloza 2910/5

makrogol 6000

smukec

titanov dioksid (E171)

simetikonska emulzija (67,4 % prečiščene vode, 30,0 % simetikona, 2,5 % metilceluloze, 0,1 % sorbinske kisline)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

PVC/Al pretisni omoti.

Normeg 250, 500, 750, 1000 mg

Velikosti pakiranj: 10, 20, 30, 50, 60, 80, 100, 120, 200 tablet.

To pomeni 1, 2, 3, 5, 6, 8, 10, 12, 20 pretisnih omotov z 10 tabletami v eni kartonski škatli.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

sanofi-aventis d.o.o.

Dunajska cesta 151

1000 Ljubljana

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

5363-I-1220/12 (250 mg – 30 tablet)

5363-I-1221/12 (250 mg – 60 tablet)

5363-I-1222/12 (500 mg – 30 tablet)

5363-I-1223/12 (500 mg – 60 tablet)

5363-I-1224/12 (750 mg – 60 tablet)

5363-I-1225/12 (1000 mg – 30 tablet)

5363-I-1226/12 (1000 mg – 60 tablet)

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum pridobitve dovoljenja za promet : 30.5.2012

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

15.08.2012