

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Levetiracetam PharmaSwiss 750 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 750 mg levetiracetama.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 0,31 mg barvila sončno rumeno FCF (E110).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Oranžne, podolgovate, obojestransko izbočene obložene tablete z zarezo na obeh straneh in vtisnjeno oznako L9TT in 750 na eni strani.

Razdelilna zareza je namenjena le delitvi tablete za lažje požiranje in ne delitvi na enaka odmerka.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Levetiracetam PharmaSwiss je kot samostojno zdravilo indicirano za zdravljenje parcialnih epileptičnih napadov s sekundarno generalizacijo ali brez pri bolnikih, starejših od 16 let, z na novo ugotovljeno epilepsijo.

Zdravilo Levetiracetam PharmaSwiss je kot dodatno zdravilo indicirano:

- za zdravljenje parcialnih epileptičnih napadov s sekundarno generalizacijo ali brez pri odraslih, otrocih in dojenčkih, starejših od 1 meseca, z epilepsijo.
- za zdravljenje miokloničnih epileptičnih napadov pri odraslih in mladostnikih, starejših od 12 let, z juvenilno mioklonično epilepsijo.
- za zdravljenje 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 1.500 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 1.500 mg dvakrat na dan. Odmerek se lahko poveča ali zmanjša za 500 mg dvakrat na dan na vsaka dva do štiri tedne.

Posebne skupine bolnikov

Starejši (stari 65 let in več)

Prilagoditev odmerka se priporoča pri starejših bolnikih z okvarjenim delovanjem 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 te odmerne preglednice je treba predhodno oceniti bolnikov kreatininski očistek (CLCr) v ml/min. CLCr 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:

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

CLCr se nato prilagodi na telesno površino (BSA; "body surface area") po naslednji formuli:

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

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

Skupina	Kreatininski očistek (ml/min/1,73 m ²)	Odmerek in pogostnost odmerjanja
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
Končna odpoved ledvic, bolniki se zdravijo z dializo ⁽¹⁾	-	500 do 1.000 mg enkrat na dan ⁽²⁾

⁽¹⁾ Na prvi dan zdravljenja z zdravilom Levetiracetam PharmaSwiss 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 očistek levetiracetama povezan z delovanjem ledvic. 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 kreatinina v serumu (mg/dl) z uporabo naslednje formule (Schwartzova formula):

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

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, z okvaro delovanja ledvic:

Skupina	Kreatininski očistek (ml/min/1,73 m ²)	Odmerek in pogostnost odmerjanja ⁽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 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
Končna odpoved ledvic, bolniki se zdravijo z dializo		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⁾ Za odmerke, manjše od 250 mg, in pri bolnikih, ki ne morejo pogoltniti tablet, je treba uporabiti levetiracetam v obliki peroralne raztopine.

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

⁽³⁾ Na 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 treba prilagajati. Pri bolnikih s hudo okvaro jeter lahko kreatininski očistek podceni okvaro 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 starost, telesno maso bolnika in odmerek predpisati najprimernejšo farmacevtsko obliko, velikost pakiranja in jakost.

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

Pri teh skupinah je primernejša uporaba levetiracetama v obliki peroralne raztopine. Razen tega pa je levetiracetam v obliki peroralne raztopine treba uporabljati tudi pri otrocih s telesno maso, manjšo od 25 kg, pri katerih z razpoložljivo jakostjo tablet ni mogoče zagotoviti začetnega odmerka, pri bolnikih, ki ne morejo pogoltniti tablet in pri bolnikih, ki potrebujejo odmerke, manjše od 250 mg.

Samostojno zdravljenje

Varnost in učinkovitost levetiracetama za samostojno zdravljenje pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 16 let, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

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, je primernejša uporaba levetiracetama v obliki peroralne raztopine.

Začetni terapevtski odmerek je 10 mg/kg dvakrat na dan.

Odmerek se lahko poveča do 30 mg/kg dvakrat na dan glede na klinični odziv in prenašanje zdravila.

Odmerek se lahko poveča ali zmanjša za največ 10 mg/kg dvakrat na dan na vsaka dva tedna.

Uporabiti je treba najmanjši še učinkovit odmerek. Pri otrocih s telesno maso 50 kg ali več je odmerek enak kot pri odraslih.

Priporočeni odmerek pri dojenčkih, starejših od 6 mesecev, 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 (0,6 ml) dvakrat na dan	180 mg (1,8 ml) dvakrat na dan
10 kg ⁽¹⁾	100 mg (1 ml) dvakrat na dan	300 mg (3 ml) dvakrat na dan
15 kg ⁽¹⁾	150 mg (1,5 ml) dvakrat na dan	450 mg (4,5 ml) dvakrat na dan
20 kg ⁽¹⁾	200 mg (2 ml) dvakrat na dan	600 mg (6 ml) dvakrat na dan
25 kg	250 mg dvakrat na dan	750 mg dvakrat na dan
nad 50 kg ⁽²⁾	500 mg dvakrat na dan	1.500 mg dvakrat na dan

⁽¹⁾ Pri otrocih s telesno maso 25 kg ali manj, je zdravljenje po možnosti treba začeti z levetiracetamom v obliki 100 mg/ml peroralne raztopine.

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

Dodatno 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 vzeti razdeljen v dva enaka odmerka.

4.3 Kontraindikacije

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

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Prekinitev zdravljenja

Če je treba zdravljenje z levetiracetamom prekiniti, je v skladu s trenutno klinično prakso priporočljivo, da se zdravljenje prekine postopoma (npr. pri odraslih in mladostnikih s telesno maso, večjo od 50 kg: zmanjševanje odmerka za 500 mg dvakrat na dan na vsaka dva do štiri tedne; pri dojenčkih, starejših od 6 mesecev, otrocih in mladostnikih s telesno maso, manjšo od 50 kg: zmanjšanje odmerka ne sme preseči 10 mg/kg dvakrat na dan na vsaka dva tedna; pri dojenčkih (mlajših od 6 mesecev): zmanjšanje odmerka ne sme preseči 7 mg/kg dvakrat na dan na vsaka dva tedna).

Insuficienca 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).

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 s placebom primerjanih kliničnih preskušanj antiepileptičnih zdravil je pokazala majhno povečanje tveganja za pojav samomorilnega mišljenja in vedenja. Mehanizem tega tveganja ni znan.

Bolnike je treba nadzirati glede 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 primeren 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.

Pri dojenčkih z epilepsijo, mlajših od 1 leta, varnost in učinkovitost levetiracetama nista bili popolnoma ugotovljeni. V klinične študije je bilo vključenih le 35 dojenčkov, mlajših od 1 leta s parcialnimi epileptičnimi napadi, od teh jih je bilo le 13 mlajših od 6 mesecev.

Pomožne snovi

Zdravilo Levetiracetam PharmaSwiss 750 mg filmsko obložene tablete vsebuje barvilo E110, ki lahko povzroči alergijske reakcije.

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 te antiepileptične učinkovine 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 odmerka 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. Pričakovati je, da bodo tudi druga zdravila, ki se izločajo z aktivno

tubulno sekrecijo, zmanjšala ledvični očistek tega presnovka. Učinka levetiracetama na probenecid niso raziskovali, prav tako tudi ni znan učinek levetiracetama na druga zdravila, ki se izločajo z aktivno sekrecijo, npr. nesteroidna protivnetna zdravila, sulfonamide in metotreksat.

Peroralni kontraceptivi in druga farmakokinetična medsebojna delovanja

Levetiracetam v odmerku 1.000 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 2.000 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.

Antacidi

Podatkov o vplivu antacidov na absorpcijo levetiracetama ni na voljo.

Hrana in alkohol

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

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Ni zadostnih podatkov o uporabi levetiracetama pri nosečnicah. Študije na živalih so pokazale škodljiv vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za ljudi ni znano. Uporaba levetiracetama med nosečnostjo in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo kontracepcije, ni priporočljiva, razen če je to nujno potrebno.

Fiziološke spremembe med nosečnostjo lahko, tako kot pri drugih antiepileptičnih zdravilih, 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 dojenje ni priporočljivo. Če je zdravljenje z levetiracetamom v obdobju dojenja potrebno, je treba presoditi o razmerju 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 upravljanja s stroji

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso izvedli. 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 vožnji vozil ali upravljanju s stroji, previdni. Bolnikom je treba svetovati, naj ne vozijo vozil ali upravljaajo s stroji, dokler se ne ugotovi, da zdravilo ne vpliva na njihovo sposobnost opravljanja tovrstnih aktivnosti.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Profil neželenih učinkov, ki je predstavljen v nadaljevanju, temelji na analizi združenih, s placebom primerjanih kliničnih študij vseh proučevanih indikacij, ki so vključevale skupno 3.416 bolnikov, ki so se zdravili z levetiracetamom. Dodani so tudi podatki, ki izhajajo iz uporabe levetiracetama v ustreznih odprtih podaljških študij in pa iz izkušenj po prihodu zdravila na trg. Neželeni učinki, o katerih so poročali najpogosteje, so bili nazofaringitis, somnolenca, glavobol, utrujenost in omotica. Varnostni profil levetiracetama je v splošnem podoben v vseh starostnih skupinah (pri odraslih in pediatričnih bolnikih) in pri vseh odobrenih epileptičnih indikacijah.

Pregledni seznam neželenih učinkov

Neželeni učinki, o katerih so poročali v kliničnih študijah (odrasli, mladostniki, otroci in dojenčki, starejši od 1 meseca) in po prihodu zdravila na trg, so v nadaljevanju navedeni po organskih sistemih in pogostnosti. Pogostnost neželenih učinkov je navedena v skladu z naslednjim dogovorom: 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 ($< 1/10.000$).

<u>Razvrstitev po MedDRA glede na organske sisteme</u>	<u>pogostnost</u>			
	<u>zelo pogosti</u>	<u>pogosti</u>	<u>občasni</u>	<u>redki</u>
<u>Infekcijske in parazitske bolezni</u>	nazofaringitis			okužba
<u>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</u>			trombocitopenija, levkopenija ⁽¹⁾	pancitopenija ^(1,2) nevtropenija ⁽¹⁾
<u>Presnovne in prehranske motnje</u>		anoreksija	zmanjšanje telesne mase ⁽¹⁾ , povečanje telesne mase	
<u>Psihiatrične motnje</u>		depresija, sovražnost/agresivnost, anksioznost ⁽¹⁾ , nespečnost, živčnost/razdražljivost	poskus samomora ⁽¹⁾ , ramišljanje o samomoru ⁽¹⁾ , psihotične motnje ⁽¹⁾ , nenormalno vedenje ⁽¹⁾ , halucinacije ⁽¹⁾ , jeza ⁽¹⁾ , zmedenost ⁽¹⁾ , čustvena labilnost/nihanja razpoloženja, agitacija	samomor ⁽¹⁾ , osebnostne motnje, nenormalno mišljenje
<u>Bolezni živčevja</u>	somnolenca, glavobol	konvulzije, motnje ravnotežja, omotica, letargija, tremor	amnezija, težave s spominom, motnje koordinacije/ataksija, parestezija ⁽¹⁾ , motnje pozornosti	horeoatetoza ⁽¹⁾ , diskinezija ⁽¹⁾ , hiperkinezija
<u>Očesne bolezni</u>			dvojni vid, zamegljen vid	

<u>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta</u>		vrtočlavi		
<u>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</u>		kašelj		
<u>Bolezni prebavil</u>		bolečine v trebuhu, driska, dispepsija, bruhanje, slabost		pankreatitis ⁽¹⁾
<u>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</u>			nenormalni izvidi testov delovanja jeter ⁽¹⁾	odpoved jeter ⁽¹⁾ , hepatitis ⁽¹⁾
<u>Bolezni kože in podkožja</u>		izpuščaj	alopecija ⁽¹⁾ , ekcem, srbenje	toksična epidermalna nekroliza ⁽¹⁾ , Stevens-Johnsonov sindrom ⁽¹⁾ , multiformni eritem ⁽¹⁾
<u>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</u>			mišična šibkost, mialgija	
<u>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</u>		astenija/utrujenost		
<u>Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih</u>			poškodbe	
⁽¹⁾ Neželeni učinki, ki so bili dodani po prihodu zdravila na trg. ⁽²⁾ V nekaterih primerih je bila ugotovljena zavora kostnega mozga.				

Opis izbranih neželenih učinkov

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

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

Pediatrična populacija

V s placebom primerjanih študijah in odprtih podaljških študij se je z levetiracetamom zdravilo skupaj 190 bolnikov, starih od 1 meseca do 4 let. 60 od teh bolnikov se je zdravilo z levetiracetamom v s placebom primerjanih študijah. V starostni skupini od 4 do 16 let se je z levetiracetamom, prav tako v s placebom primerjanih študijah in odprtih podaljških študij zdravilo skupaj 645 bolnikov.

233 od teh bolnikov se je zdravilo z levetiracetamom v s placebom primerjanih študijah. V obeh starostnih skupinah so dodani tudi podatki, pridobljeni po prihodu zdravila na trg.

Varnostni profil levetiracetama je v splošnem podoben v vseh starostnih skupinah in pri vseh odobrenih epileptičnih indikacijah. Rezultati o varnosti v s placebom primerjanih kliničnih študijah pri pediatričnih bolnikih 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 v primerjavi z drugimi starostnimi skupinami in splošnim varnostnim profilom, pogosteje poročali o bruhanju (zelo pogosto; 11,2 %), agitaciji (pogosto; 3,4 %), nihanju razpoloženja (pogosto; 2,1 %), čustveni labilnosti (pogosto; 1,7 %), agresivnosti (pogosto; 8,2 %), nenormalnem vedenju (pogosto; 5,6 %) in letargiji (pogosto; 3,9 %). Pri dojenčkih in otrocih, starih od 1 meseca do 4 let, so v primerjavi z drugimi starostnimi skupinami in splošnim varnostnim profilom, pogosteje poročali o razdražljivosti (zelo pogosto; 11,7 %) in motnjah koordinacije (pogosto; 3,3 %).

V dvojno slepi, s placebom primerjani študiji varnosti pri pediatričnih bolnikih, 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.

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

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, drugi 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 učinkovinam.

Mehanizem delovanja

Mehanizem delovanja levetiracetama še ni popolnoma pojasnjen, kaže pa, da se razlikuje od mehanizmov delovanja drugih antiepileptičnih učinkovin. 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 nivo Ca^{2+} znotraj nevrona, in sicer prek delne inhibicije N-tipa prenosa Ca^{2+} in prek zmanjšanja sproščanja Ca^{2+} iz intranevronske zaloge. Poleg tega pa delno zavre zmanjšanje pretoka prek GABA in glicinskih kanalov, 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 nevrottransmiterjev. 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.

Farmakodinamski 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, s placebom primerjanih študijah. Bolniki so levetiracetam prejemali v odmerku 1.000 mg, 2.000 mg ali 3.000 mg/dan, razdeljenem v 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 prejemali v odmerku 1.000 mg 27,7 %, pri bolnikih, ki so levetiracetam prejemali v odmerku 2.000 mg 31,6 %, pri bolnikih, ki so levetiracetam prejemali v odmerku 3.000 mg 41,3 % in pri bolnikih, ki so prejemali placebo 12,6 %.

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 je trajala 14 tednov. V tej študiji so bolniki prejemali 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 prejemali placebo. Pri nadaljevalnem dolgotrajnem zdravljenju je bilo 11,4 % bolnikov brez napada vsaj 6 mesecev in 7,2 % vsaj 1 leto.

Pri pediatričnih bolnikih (starih od 1 meseca do manj kot 4 leta) so učinkovitost levetiracetama dokazali 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 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 napada vsaj 6 mesecev in 7,8 % bolnikov vsaj 1 leto.

Samostojno zdravljenje parcialnih epileptičnih napadov s sekundarno generalizacijo ali brez 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 randomizirani tako, da so prejeli karbamazepin z nadzorovanim sproščanjem v odmerku od 400 do 1.200 mg/dan ali levetiracetam v odmerku od 1.000 do 3.000 mg/dan. Zdravljenje je trajalo do 121 tednov, pri čemer je bilo trajanje zdravljenja 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 z nadzorovanim sproščanjem. Prilagojena absolutna razlika med obema zdraviloma je bila 0,2 % (95 % IZ: -7,8; 8,2). Več kot polovica oseb je bila brez epileptičnih napadov 12 mesecev (56,6 % oseb, ki so prejemale levetiracetam, in 58,5 % oseb, 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, s placebom primerjani 16-tedenski študiji 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 3.000 mg/dan, ki je bil dan razdeljen v 2 odmerka.

Zmanjšanje števila dni z miokloničnimi 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 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, s placebom primerjani študiji, ki je vključevala odrasle, mladostnike in majhno število otrok z idiopatsko generalizirano epilepsijo s primarno generaliziranimi tonično-kloničnimi 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 3.000 mg/dan, otroci pa v odmerku 60 mg/kg/dan, razdeljenem v 2 odmerka.

Zmanjšanje pogostnosti primarnih generaliziranih tonično-kloničnih 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 napadov vsaj 6 mesecev in 31,5 % vsaj 1 leto.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Levetiracetam je zelo topna in permeabilna snov. Njegov farmakokinetični profil je linearen, z nizko intra- in inter-individualno variabilnostjo. Očistek se pri ponavljajoči uporabi ne spremeni. Ni dokazov o pomembni variabilnosti glede na spol ali 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 koncentracije levetiracetama v plazmi mogoče predvideti na podlagi peroralnega odmerka, izraženega v mg/kg telesne mase. Koncentracije levetiracetama v plazmi zato ni treba nadzirati.

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 1.000 mg odmerku znaša 31 µg/ml, pri ponavljajočih se odmerkih 1.000 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.

Niti levetiracetam niti njegov primarni presnovek se ne vežeta pomembneje 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

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 pirolidonskega obroča (1,6 % odmerka), drugi pa 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 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. Leveteracetam *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. Leveteracetam 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 $\pm$ 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 ter 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 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 običajno 4-urno dializo je bila 51 %.

Okvara jeter

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

Pediatrska 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 ur. 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 centrilobularna hipertrofija, maščobna infiltracija jeter in zvišanje vrednosti jetrnih encimov v plazmi.

Pri podganah pri odmerkih do 1.800 mg/kg/dan (6-kratna vrednost največjega priporočenega odmerka pri ljudeh glede na mg/m² ali na osnovi izpostavljenosti) pri starših in F1 generaciji 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, 1.200 mg/kg/dan in 3.600 mg/kg/dan. Pri odmerku 3.600 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 večje pojavnosti malformacij niso opazili. Odmerek, pri katerem ni bilo mogoče opaziti neželenih učinkov, je bil pri brejih podganah 3.600 mg/kg/dan (12-kratna vrednost največjega priporočenega odmerka pri ljudeh glede na mg/m²), pri zarodkih pa 1.200 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, 1.200 mg/kg/dan in 1.800 mg/kg/dan. Pri odmerku 1.800 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 1.800 mg/kg/dan. Odmerek, pri katerem ni bilo mogoče opaziti neželenih učinkov pri F0 samicah in pri preživetju, rasti ter razvoju F1 potomcev do odstavitve, je bil večji ali enak 1.800 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 1.800 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:

brezvodni koloidni silicijev dioksid
malo substituirana hidroksipropilceluloza
mikrokristalna celuloza
magnezijev stearat

Obloga tablete:

Opadry II oranžno (85F23452):

polivinilalkohol
makrogol (PEG 3350)
smukec
titanov dioksid (E171)
rdeči železov oksid (E172)
sončno rumeno FCF (E110)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

30 mesecev

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Levetiracetam PharmaSwiss filmsko obložene tablete so na voljo v pretisnih omotih iz PVC/aluminija (en pretisni omot vsebuje 10 tablet), ki so pakirani v kartonske škatle, ki vsebujejo 10, 20, 30, 50, 60, 100, 120 ali 200 tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

PharmaSwiss Česká republika, s.r.o.
Jankovcova 1569/2c, 17000 Praga 7
Češka

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

5363-I-1886/11

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z
ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 4. oktober 2011

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

29. 12. 2011