

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Lyvam 250 mg filmsko obložene tablete
Lyvam 500 mg filmsko obložene tablete
Lyvam 750 mg filmsko obložene tablete
Lyvam 1000 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 250 mg levetiracetama.
Ena filmsko obložena tableta vsebuje 500 mg levetiracetama.
Ena filmsko obložena tableta vsebuje 750 mg levetiracetama.
Ena filmsko obložena tableta vsebuje 1000 mg levetiracetama.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Pomožne snovi (750 mg tableta): sončno rumeno FCF (E110)

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Modra, podolgovata, bikonveksna, filmsko obložena tableta z vtisnjeno oznako "250" na eni strani in razdelilno zarezo na drugi strani.

Rumena, podolgovata, bikonveksna, filmsko obložena tableta z vtisnjeno oznako "500" na eni strani in razdelilno zarezo na drugi strani.

Podolgovata, bikonveksna, filmsko obložena tableta breskove barve z vtisnjeno oznako "750" na eni strani in razdelilno zarezo na drugi strani.

Bela do skoraj bela, podolgovata, bikonveksna, filmsko obložena tableta z vtisnjeno oznako "1000" na eni strani in razdelilno zarezo na drugi strani.

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

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

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

Zdravilo Lyvam je indicirano za dopolnilno zdravljenje:

- parcialnih napadov s sekundarno generalizacijo ali brez nje pri odraslih, mladostnikih, 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 za odrasle in mladostnike 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 poveča za 250 mg dvakrat na dan vsaka dva tedna glede na klinični odziv. Največji odmerek je 1500 mg dvakrat na dan.

Dopolnilno zdravljenje za odrasle (≥ 18 let) in mladostnike (od 12 do 17 let), težke 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 toleranco. Na vsaka 2 tedna do 4 tedne lahko odmerek povečamo ali zmanjšamo za 500 mg dvakrat na dan.

Posebne populacije

Starejši (65 let in starejši)

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

Bolniki z ledvično okvaro

Dnevni odmerek je treba prilagoditi individualno glede na delovanje ledvic.

Sklicujoč se na spodnjo preglednico se odmerek za odrasle bolnike prilagodi, kot je navedeno. Za uporabo te preglednice je treba 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 naslednji 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 od 50 kg, z okvarjenim delovanjem ledvic:

skupina	očistek kreatinina (ml/min/1,73 m ²)	odmerjanje in pogostnost
normalno delovanje ledvic	> 80	500 do 1500 mg dvakrat na dan
blaga ledvična okvara	50-79	500 do 1000 mg dvakrat na dan
zmerna ledvična okvara	30-49	250 do 750 mg dvakrat na dan
huda ledvična okvara	< 30	250 do 500 mg dvakrat na dan
bolniki s končno ledvično odpovedjo na dializi ⁽¹⁾	-	500 do 1000 mg enkrat na dan ⁽²⁾

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

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

Pri otrocih z ledvično okvaro je treba odmerek levetiracetama prilagoditi glede na delovanje ledvic, kajti z njihovim delovanjem je 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 (po Schwartzovi formuli):

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

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 kot 50 kg, z okvarjenim delovanjem ledvic:

skupina	očistek kreatinina (ml/min/1,73m ²)	odmerjanje in pogostnost ⁽¹⁾	
		Dojenčki od 1 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 (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 ledvična okvara	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 ledvična okvara	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 ledvična okvara	< 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, in pri bolnikih, ki ne morejo požirati tablet, je treba uporabiti peroralno farmacevtsko obliko levetiracetama.

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

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

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

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

Bolniki z jetrno okvaro

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 ml/min/1,73 m², je priporočljivo zmanjšati dnevni vzdrževalni odmerek za 50 %.

Pediatrična populacija

Zdravnik mora glede na starost, telesno maso in odmere predpisati najustreznejšo farmacevtsko obliko, velikost pakiranja in jakost.

Zdravilo v obliki tablete ni prilagojeno za uporabo pri dojenčkih in otrocih, mlajših od 6 let. Pri tej populaciji je peroralna raztopina najprimernejša farmacevtska oblika levetiracetama. Poleg tega jakosti tablet, ki so na voljo, niso primerne za začetno zdravljenje pri otrocih, težkih manj kot 25 kg, pri bolnikih, ki ne morejo požirati tablet, ali za dajanje odmerkov, manjših od 250 mg. V vseh teh primerih se mora uporabiti peroralna raztopina levetiracetama.

Samostojno zdravljenje

Pri samostojnem zdravljenju pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 16 let, varnost in učinkovitost zdravila Lyvam nista bili dokazani.
Na razpolago ni nobenih podatkov.

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

Pri dojenčkih in otrocih, mlajših od 6 let je peroralna raztopina levetiracetama najprimernejša farmacevtska oblika za uporabo.

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

Odmerek se lahko poveča do 30 mg/kg dvakrat dnevno glede na klinični odziv in toleranco.

Na vsaka dva tedna lahko odmerek povečamo ali zmanjšamo za ne več kot 10 mg/kg dvakrat na dan.

Uporabiti je treba najmanjši učinkovit odmerek.

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

Priporočeno odmerjanje za dojenčke od 6. meseca starosti, otrocih in mladostnike:

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	1500 mg dvakrat na dan

⁽¹⁾ Pri otrocih, težkih 25 kg ali manj, je bolje začeti zdravljenje s peroralno raztopino levetiracetama, ki vsebuje 100 mg/ml levetiracetama.

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

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

Farmacevtska oblika, ki je prilagojena za uporabo pri tej skupini, je peroralna raztopina.

Način uporabe

Filmsko obložene tablete se zaužijejo peroralno z dovolj tekočine. Jemljejo se lahko s hrano ali brez nje. Dnevni odmerek se daje razdeljen v dva enaka odmerka.

4.3 Kontraindikacije

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

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Prekinitev

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

Ledvična insuficienca

Pri bolnikih z ledvično okvaro je lahko pri uporabi zdravila Lyvam potrebna prilagoditev odmerka. Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem 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, samomorilnih misli in vedenju. Majhno povečanje tveganja za pojav samomorilnega razmišljanja in vedenja je pokazala tudi metaanaliza randomiziranih, s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanj antiepileptikov. Mehanizem tega tveganja še ni znan.

Zato je treba bolnike med zdravljenjem nadzirati glede znakov depresije in/ali samomorilnih misli 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 ali 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 puberteto. Vendar pa dolgoročni učinki na učenje, inteligenco, rast, delovanje žlez, puberteto in rodnost pri otrocih ostajajo neznani.

Pri dojenčkih z epilepsijo, mlajših od 1 leta, varnost in učinkovitost levetiracetama nista bili natančno ugotovljeni. V klinično študijo je bilo vključenih samo 35 dojenčkov, starih manj kot 1 leto s parcialnimi napadi, od teh je bilo samo 13 mlajših od 6 mesecev.

Pomožne snovi

Zdravilo Lyvam 750 mg filmsko obložene tablete vsebuje sončno rumeno FCF (E110), ki lahko povzroči alergijske reakcije.

.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Antiepileptiki

Predmarketinški podatki iz kliničnih študij, izvedenih pri odraslih, kažejo, da levetiracetam ne vpliva na serumsko koncentracijo drugih antiepileptičnih zdravil (fenitoina, karbamazepina, valprojske kisline, fenobarbitala, lamotrigina, gabapentina in primidona) in da ta protiepileptična zdravila ne vplivajo na farmakokinetiko levetiracetama.

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

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

Probenecid

Ugotovili so, da probenecid (500 mg štirikrat na dan), ki preprečuje ledvično tubularno sekrecijo, zavre ledvični očistek primarnega presnovka, ne pa 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 časi se niso spremenili. Sočasna uporaba levetiracetama z digoksinom, s peroralnimi kontraceptivi in z varfarinom ni vplivala na njegovo farmakokinetiko.

Antacidi

Podatkov o vplivu antacidov na absorpcijo levetiracetama ni.

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.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

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

Levetiracetama med nosečnostjo in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo kontracepcije, ni priporočljivo uporabljati, razen če ni klinično 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 tretjem trimesečju (do 60 % glede na običajno koncentracijo pred nosečnostjo). Zagotoviti je treba ustrezno klinično spremljanje nosečnic, ki se zdravijo z levetiracetamom. Prekinitev protiepileptičnega 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 ni potrjeno, 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 3416 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.

Tabeliran seznam neželenih učinkov

Neželeni učinki, o katerih so poročali v kliničnih študijah (odrasli, mladostniki, otroci in dojenčki, starejši od 1 meseca) in v postmarketinškem obdobju, so navedeni v spodnji preglednici 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 $< 1/1.000$); zelo redki: ($< 1/10.000$).

MedDRA organski sistem	Pogostnost			
	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki
<u>Infekcijske in parazitske bolezni</u>	nazofaringitis			okužba
<u>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</u>			trombocitopenija, levkopenija	pancitopenija, nevtropenija, agranulocitoza
<u>Bolezni imunskega sistema</u>				reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS)
<u>Presnovne in prehranske</u>		anoreksija	zmanjšanje telesne mase,	hiponatriemija

<u>motnje</u>			povečanje telesne mase	
<u>Psihiatrične motnje</u>		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, osebne motnje, motnje mišljenja
<u>Bolezni živčevja</u>	somnolenca, glavobol	konvulzije, motnje ravnotežja, omotica, letargija, tremor	amnezija, oslavljen spomin, poslabšana koordinacija/ataksija, parestezija, motnje pozornosti	horeoatetoz, diskinezija, hiperkinezija
<u>Očesne bolezni</u>			diplopija, zamegljen vid	
<u>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta</u>		vrtočlavica		
<u>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</u>		kašelj		
<u>Bolezni prebavil</u>		bolečina v trebuhu, driska, dispepsija, bruhanje, navzeja		pankreatitis
<u>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</u>			nenormalne vrednosti jetrnih funkcij	odpoved jeter, hepatitis
<u>Bolezni kože in podkožja</u>		izpuščaj	alopecija, ekcem, pruritus	toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom, multiformni eritem
<u>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</u>			mišična oslabeledost, mialgija	
<u>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</u>		astenija/utrujenost		

Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih			poškodba	
--	--	--	----------	--

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.

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.

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 z modelom o enakovrednosti zdravljenja je pokazala kognitivne in nevropsihološke učinke levetiracetama, pri pediatričnih bolnikih, starih od 4 do 16 let, s parcialnimi napadi. Ugotovili so, da se levetiracetam pri populaciji po protokolu ne razlikuje (ni manjvreden) od placeba glede spremembe od začetnih vrednosti rezultatov testiranja spomina in pozornosti (Leiter-R Attention and Memory, Memory Screen Composite). Rezultati, povezani z vedenjskimi in emocionalnimi funkcijami, kažejo pri bolnikih, ki se zdravijo z levetiracetamom, poslabšanje agresivnega obnašanja, ki se izmeri na standardiziran in sistematičen način z uporabo validiranega merskega instrumenta (CBCL – Achenbach Child Behavior Checklist). Kljub temu pa se osebam, ki so jemale levetiracetam med dolgotrajno, odprto, sledilno študijo, v povprečju niso poslabšale njihove vedenjske in emocionalne funkcije; natančneje, rezultati meritev agresivnega obnašanja niso bili slabši od začetnih vrednosti.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

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

Center za zastrupitve

Zaloška 2

SI-1000 Ljubljana

Faks: +386 (0)1 434 76 46

e-pošta: farmakovigilanca@kcclj.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

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

Obvladovanje prevelikega odmerjanja

Po akutnem prevelikem odmerjanju lahko želodec izpraznimo z izpiranjem ali 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-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 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 in z zmanjšanjem sproščanja Ca^{2+} iz zaloga znotraj nevrona. Poleg tega delno preprečuje inhibicijo GABA in glicinskih kanalčkov, povzročeno s Zn^{2+} 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 nevrotansmitorjev. Levetiracetam in sorodni analogi kažejo vrstni red afinitete za vezavo na sinaptični vezikularni protein 2A, ki korelira z jakostjo protiepileptične zaščite pri mišjem audiogenem modelu epilepsije. Ta odkritja kažejo, da bi lahko interakcija med levetiracetamom in sinaptičnim vezikularnim proteinom 2A prispevala k protiepileptičnemu delovanju zdravila.

Farmakodinamični 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 njegov širok spekter farmakološkega profila levetiracetama pri ljudeh.

Klinična učinkovitost in varnost

Dopolnilno zdravljenje parcialnih napadov 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. Delež bolnikov iz zbranih analiz, pri katerih je bilo doseženo 50- ali več odstotno zmanjšanje pogostnosti parcialnih napadov na teden pri stalnem odmerku (12/14 tednov), je bil 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 (od 4 do 16 let) je bila učinkovitost levetiracetama dokazana v dvojno slepi, s placebo nadzorovani študiji, ki je vključevala 198 bolnikov in trajala 14 tednov. V tej študiji so bolniki prejeli stalen odmerek 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 bilo 50- ali več odstotno zmanjšanje pogostosti parcialnih napadov na teden. Z nadaljevanjem dolgotrajnega zdravljenja je bilo 11,4 % bolnikov brez napada vsaj 6 mesecev, 7,2 % bolnikov pa jih je bilo brez napada vsaj 1 leto.

Pri pediatričnih bolnikih (od 1 meseca do manj kot 4. leta starosti) je bila učinkovitost levetiracetama dokazana v dvojno slepi, s placebo nadzorovani 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, od 1 meseca do manj kot 6. meseca starosti, 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 dvakrat na dan.

Osnovno merilo učinkovitosti je bila stopnja odziva (odstotek bolnikov z ≥ 50 % znižanjem povprečnih 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 študiji z vzporednimi skupinami, ki dokazuje, da levetiracetam po učinkovitosti ni nič slabši od karbamazepina z nadzorovanim sproščanjem (CR), pri 576 bolnikih, starih 16 let ali več, z na novo ali nedavno diagnosticirano epilepsijo. Bolniki so morali imeti neizzvane parcialne napade ali samo generalizirane tonično-klonične napade. Bolniki so randomizirano 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, 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 placebo nadzorovani 16-tedenski študiji pri bolnikih od 12. leta starosti, 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. Z nadaljevanjem dolgotrajnega zdravljenja je bilo 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 omejeno 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 bilo 50 ali več odstotno zmanjšanje pogostosti PGTC napadov na teden. Z nadaljevanjem dolgotrajnega zdravljenja je bilo 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 kontrolirati.

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

Odrasli in mladostniki

Absorpcija

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

Največjo koncentracijo 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}) po navadi 31 µg/ml, po ponavljajočih odmerkih 1000 mg dvakrat na dan pa 43 µg/ml.

Obseg absorpcije ni odvisen od odmerka; hrana ga ne spremeni.

Porazdelitev

Pri ljudeh ni podatkov o porazdelitvi levetiracetama v tkivih.

Tako levetiracetam kot njegov primarni presnovek se ne vežeta pomembno na beljakovine v plazmi (< 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 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. Levetiracetam *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. Levetiracetam 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 ura 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.

Kumulativno se v prvih 48 urah z urinom izloči 66 % odmerka levetiracetama in 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

Zaradi zmanjšanega delovanja ledvic se pri starejših razpolovni čas podaljša za približno 40 % (10 do 11 ur)(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 očistku 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.

Frakcijska odstranitev levetiracetama med tipično 4-urno dializo je bila 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 (od 4 do 12 let)

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

Po uporabi večkratnih peroralnih odmerkov (od 20 do 60 mg/kg/dan) pri otrocih z epilepsijo (od 4 do 12 let) se je levetiracetam hitro absorbiral. Največja 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 (od 1 meseca do 4 let)

Po uporabi posamičnega odmerka (20 mg/kg) 100 mg/ml peroralne raztopine pri otrocih z epilepsijo (od 1 meseca do 4 let) se je levetiracetam hitro absorbiral in najvišja plazemska koncentracija je bila dosežena 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 farmakokinetični analizi populacije, ki so jo izvajali pri bolnikih od 1 meseca do 16 leta starosti, je telesna masa signifikantno korelirala z navideznim očistkom (očistek se je povečeval s povečevanjem telesne mase) in navideznim volumnom porazdelitve. Na oba parametra je vplivala tudi starost. Ta učinek je bil izrazit pri mlajših dojenčkih, z naraščanjem starosti je upadal in postal zanemarljiv okoli 4. leta starosti.

V obeh farmakokinetičnih analizah 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 niso opazili v kliničnih študijah, opazili pa so jih v študijah pri podganah in v manjši meri pri miših (pri stopnjah izpostavljenosti, ki so bile podobne stopnjam klinične izpostavljenosti) ter imajo možen pomen za klinično uporabo, so naslednji: jetrne spremembe, ki kažejo na prilagoditveni odgovor, kot so povečanje mase jeter in centrolobularna hipertrofija, maščobna infiltracija in zvišanje jetrnih encimov v plazmi.

Pri podganah, starševska in F1 generacija, pri odmerkih do 1800 mg/kg/dan (6-kratna vrednost največjega priporočenega odmerka pri ljudeh glede na mg/m² ali na osnovno izpostavljenost) niso opazili neželenih učinkov na plodnost samcev ali samic ali na razmnoževanje.

Dve študiji embriofetalnega razvoja pri podganah so izvedli z odmerki 400, 1200 in 3600 mg/kg/dan. Pri 3600 mg/kg/dan se je samo v eni od dveh študij embriofetalnega razvoja telesna masa plodu rahlo

zmanjšala v povezavi z marginalnim povečanjem skeletnih sprememb/manjših anomalij. Vpliva na umrljivost zarodkov in povečanja pojava malformacij ni bilo. 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 plodovih 1200 mg/kg/dan.

Štiri študije embriofetalnega razvoja pri kuncih so izvedli z odmerki 200, 600, 800, 1200 in 1800 mg/kg/dan. Odmerek 1800 mg/kg/dan so sprožili izrazito toksičnost pri samicah in zmanjšanje telesne mase plodov, povezano s povečanjem pogostnosti zarodkov 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 študijo razvoja so izvedli pri podganah z odmerki levetiracetama po 70, 350 in 1800 mg/kg/dan. Odmerek, pri katerem ni mogoče opaziti neželenih učinkov (NOAEL) je bil ≥ 1800 mg/kg/dan tako za F0 samice kot za preživetje, rast in razvoj F1 mladičev do prenehanja dojenja (6- kratna vrednost največjega priporočenega odmerka pri ljudeh glede na mg/m²).

V študijah pri novoscotnih 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 standardne parametre razvoja in dozorevanja.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Lyvam 250 mg filmsko obložene tablete vsebujejo tudi:

Jedro:

koruzni škrob
brezvodni koloidni silicijev dioksid
premreženi natrijev karmelozat
povidon K30
mikrokristalna celuloza
smukec
magnezijev stearat

Filmska obloga

Opadry 84F80803:
delno hidroliziran polivinilalkohol
titanov dioksid (E171)
makrogol 3350
makrogol 6000
smukec
indigotin (E132)

Lyvam 500 mg filmsko obložene tablete vsebujejo tudi:

Jedro:

koruzni škrob
brezvodni koloidni silicijev dioksid
premreženi natrijev karmelozat
povidon K30
mikrokristalna celuloza
smukec

magnezijev stearat

Filmska obloga:

Opadry 84F82508:

delno hidroliziran polivinilalkohol

titanov dioksid (E171)

makrogol 3350

makrogol 6000

smukec

rumeni železov oksid (E172)

Lyvam 750 mg filmsko obložene tablete vsebujejo tudi:

Jedro:

koruzni škrob

brezvodni koloidni silicijev dioksid

premreženi natrijev karmelozat

povidon K30

mikrokristalna celuloza

smukec

magnezijev stearat

Filmska obloga:

Opadry 84F84674:

delno hidroliziran polivinilalkohol

titanov dioksid (E171)

makrogol 3350

makrogol 6000

smukec

rumeni železov oksid (E172)

rdeči železov oksid (E172)

sončno rumeno FCF (E110)

Lyvam 1000 mg filmsko obložene tablete vsebujejo tudi:

Jedro:

koruzni škrob

brezvodni koloidni silicijev dioksid

premreženi natrijev karmelozat

povidon K30

mikrokristalna celuloza

smukec

magnezijev stearat

Filmska obloga:

Opadry 84F58775:

delno hidroliziran polivinilalkohol

titanov dioksid (E171)

makrogol 3350

makrogol 6000

smukec

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

250mg, 750 mg in 1000 mg: Na voljo v pretisnih omotih iz aluminija/PVC po 10, 20, 30, 50, 60, 100 in 200 filmsko obloženih tablet.

500 mg: Na voljo v pretisnih omotih iz aluminija/PVC po 10, 20, 30, 50, 60, 100, 120 in 200 filmsko obloženih tablet.

Na trgu ni morda vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Alkaloid-INT d.o.o.
Šlandrova ulica 4
1231 Ljubljana - Črnuče
Slovenija
Tel: +386 1 300 42 90
Faks: +386 1 300 42 91
e-pošta: info@alkaloid.si

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

H/12/00956/001-029

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 05.04.2012
Datum zadnjega podaljšanja: /

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

05. 05. 2015