

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

### 1. IME LIJEKA

Δ Levetiracetam HF, 250 mg, film tableta  
Δ Levetiracetam HF, 500 mg, film tableta  
Δ Levetiracetam HF, 1000 mg, film tableta

levetiracetam

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

*Levetiracetam HF, 250 mg, film tablete*

Jedna film tableta sadrži 250 mg levetiracetama.

*Levetiracetam HF, 500 mg, film tablete*

Jedna film tableta sadrži 500 mg levetiracetama.

*Levetiracetam HF, 1000 mg, film tablete*

Jedna film tableta sadrži 1000 mg levetiracetama.

Za kompletnu listu svih pomoćnih supstanci vidjeti odjeljak 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

*Levetiracetam HF, 250 mg, film tablete*

Plava, ovalna film-tableta sa podionom crtom sa jedne strane, dimenzija 12,9 x 6,1 mm.

*Levetiracetam HF, 500 mg, film tablete*

Žuta, ovalna film tableta sa podionom crtom sa jedne strane, dimenzija 16,5 x 7,7 mm.

*Levetiracetam HF, 1000 mg, film tablete*

Bijela, ovalna film-tableta sa podionom crtom sa jedne strane, dimenzija 19,2 x 10,2 mm.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Lijek Levetiracetam HF je indikovano kao monoterapija u liječenju parcijalnih iznenadnih napada sa sekundarnom generalizacijom ili bez nje, kod odraslih osoba i adolescenata starijih od 16 godina sa novodijagnostikovanom epilepsijom.

Lijek Levetiracetam HF je indikovano kao dodatna terapija u liječenju:

- parcijalnih iznenadnih napada sa sekundarnom generalizacijom ili bez nje kod odraslih, adolescenata, djece i odojčadi starije od 1 mjeseca sa epilepsijom;
- miokloničnih napada kod odraslih i adolescenata starijih od 12 godina sa juvenilnom miokloničnom epilepsijom;
- primarno generalizovanih tonično-kloničnih napada kod odraslih i adolescenata starijih od 12 godina s idiopatskom generalizovanom epilepsijom.

#### 4.2. Doziranje i način primjene

##### Doziranje

##### *Parcijalni napadi*

Preporučeno doziranje kod monoterapije (kod starijih od 16 godina) i kod dodatne terapije je isto; navedeno u nastavku.

### Sve indikacije

- **Odrasli (≥18 godina) i adolescenti (uzrasta od 12 do 17 godina) sa tjelesnom masom 50 kg ili većom** Inicijalna doza je 500 mg dva puta dnevno. Ova doza može biti početna prvog dana terapije. Ipak, niža inicijalna doza od 250 mg dva puta dnevno može biti data na osnovu procjene redukcije napada i potencijalnih neželjenih efekata. Doza može biti povećana do 500 mg dva puta dnevno nakon 2 nedjelje. U zavisnosti od kliničkog odgovora i tolerancije, dnevna doza može biti povećana do 1500 mg dva puta dnevno. Izmjene doze mogu se vršiti smanjenjem ili povećanjem po 250 mg ili 500 mg dva puta dnevno svake 2 do 4 nedjelje.

- **Adolescenti (uzrasta od 12 do 17 godina) sa tjelesnom masom manjom od 50 kg i odojčad uzrasta od 1 mjeseca**

Ljekar treba da propiše najprikladniji farmaceutski oblik, pakovanje i jačinu lijeka, prema uzrastu, tjelesnoj masi i dozi. Pogledajte dio koji se odnosi na pedijatrijsku populaciju za određivanje doze po osnovu tjelesne mase.

### Prekid terapije

Ako treba prekinuti terapiju levetiracetamom, preporučuje se postepeni prekid (npr. kod odraslih i adolescenata tjelesne mase veće od 50 kg: smanjenje za 500 mg na svake dvije do četiri nedjelje, uz primjenu lijeka dva puta dnevno; kod odojčadi starije od 6 mjeseci, djece i adolescenata tjelesne mase manje od 50 kg: smanjenje doze ne smije biti veće od 10 mg / kg tjelesne mase na svake dvije nedjelje, uz primjenu lijeka dva puta dnevno; kod odojčadi (mlađe od 6 mjeseci): smanjenje doze ne smije biti veće od 7 mg / kg tjelesne mase na svake dvije nedjelje, uz primjenu lijeka dva puta dnevno).

### Posebne grupe pacijenata

*Pacijenti starije životne dobi (65 godina i stariji)*

Podešavanje doze je preporučeno kod pacijenata starije životne dobi s oštećenom funkcijom bubrega (*vidjeti dio Pacijenti s oštećenom funkcijom bubrega*).

### Pacijenti s oštećenom funkcijom bubrega

Dnevna doza se mora prilagoditi u zavisnosti od stanja bubrežne funkcije.

Za odrasle pacijente izračunati dozu po priloženoj tabeli, datoj u nastavku. Da bi se koristila tabela doziranja, prethodno je potrebno kod pacijenta procijeniti klirens kreatinina (Clcr) u ml/min. Klirens kreatinina (u ml/min) može se procijeniti na osnovu određivanja vrijednosti serumskog kreatinina (mg/dl) kod odraslih i adolescenata sa tjelesnom masom od 50 kg i većom, uz primjenu sljedeće formule:

$$\text{Clcr (ml/min)} = \frac{[140 - \text{uzrast (godine)}] \times \text{tjelesna masa (kg)}}{72 \times \text{serumski kreatinin (mg/dl)}} \times (0,85 \text{ za žene})$$

Zatim se Clcr podešava u odnosu na tjelesnu površinu (*BSA – Body Surface Area*) na sljedeći način:

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

Prilagođavanje doziranja kod odraslih pacijenata i adolescenata s oštećenom funkcijom bubrega i tjelesnom masom većom od 50 kg:

Grupa	Klirens kreatinina (ml /min/ 1,73 m <sup>2</sup> )	Doza i učestalost primjene
Normalna	> 80	500–1500 mg dva puta dnevno
Blaga	50–79	500–1000 mg dva puta dnevno
Umjerena	30–49	250–750 mg dva puta dnevno
Teška	< 30	250–500 mg dva puta dnevno
Pacijenti sa bolešću bubrega u	-	500–1000 mg jednom dnevno <sup>(2)</sup>

terminalnoj fazi koji su na dijalizi (1)		
---	--	--

(1) Prvog dana liječenja levetiracetamom se preporučuje udarna doza od 750 mg.

(2) Poslije dijalize preporučuje se dodatna doza od 250 do 500 mg.

Kod djece s oštećenom funkcijom bubrega, dozu levetiracetama je potrebno prilagoditi u zavisnosti od bubrežne funkcije, jer je klirens lijeka povezan sa bubrežnom funkcijom. Ova preporuka je zasnovana na rezultatima studije sprovedene kod odraslih pacijenata s oštećenom funkcijom bubrega.

Klirens kreatinina (u ml /min/ 1,73 m<sup>2</sup>) se može procijeniti na osnovu serumskog kreatinina (mg/dl), kod mladih adolescenata, djece i odojčadi, koristeći sljedeću formulu (*Schwartzova* formula):

$$\text{Clcr (ml /min/ 1,73 m}^2\text{)} = \frac{\text{Visina (cm) x ks}}{\text{Serumski kreatinin (mg/dl)}}$$

ks = 0,45 kod odojčadi rođenih u terminu, do 1 godine starosti;

ks = 0,55 kod djece mlađe od 13 godina i adolescenata ženskog pola;

ks = 0,7 kod adolescenata muškog pola.

Prilagođavanje doziranja kod odojčadi, djece i adolescenata s oštećenom funkcijom bubrega i tjelesnom masom manjom od 50 kg:

Grupa	Klirens kreatinina (ml /min/ 1,73m <sup>2</sup> )	Doza i učestalost primjene <sup>(1)</sup>	
		Odojčad od 1 do manje od 6 mjeseci	Odojčad od 6 do 23 mjeseca, djeca i adolescenti sa tjelesnom masom manjom od 50 kg
Normalna	> 80	Od 7 do 21 mg / kg (od 0,07 do 0,21 ml / kg) dva puta dnevno	10–30 mg / kg (od 0,10 do 0,30 ml / kg) dva puta dnevno
Blaga	50–79	Od 7 do 14 mg / kg (0,07 do 0,14 ml / kg) dva puta dnevno	10–20 mg / kg (od 0,10 do 0,20 ml / kg) dva puta dnevno
Umjerena	30–49	Od 3,5 do 10,5 mg / kg (od 0,035 do 0,105 ml / kg) dva puta dnevno	5–15 mg / kg (od 0,05 do 0,15 ml / kg) dva puta dnevno
Teška	< 30	Od 3,5 do 7 mg / kg (0,035 do 0,07 ml / kg) dva puta dnevno	5–10 mg / kg (od 0,05 do 0,10 ml / kg) dva puta dnevno
Pacijenti sa bolešću bubrega u terminalnoj fazi koji su na dijalizi	-	Od 7 do 14 mg / kg (0,07 do 0,14 ml / kg) jednom dnevno <sup>(2) (4)</sup>	10–20 mg / kg (od 0,10 do 0,20 ml / kg) jednom dnevno <sup>(3) (5)</sup>

<sup>(1)</sup> Za doze manje od 250 mg, za doze koje nisu višestruko veće od 250 mg kada se preporučeno doziranje ne može postići primjenom većeg broja tableta i kod pacijenata koji ne mogu gutati tablete, treba koristiti levetiracetam oralni rastvor.

<sup>(2)</sup> Prvog dana terapije levetiracetamom preporučuje se udarna doza od 10,5 mg / kg (0,105 ml / kg).

<sup>(3)</sup> Prvog dana terapije levetiracetamom preporučuje se udarna doza od 15 mg / kg (0,15 ml / kg).

<sup>(4)</sup> Nakon dijalize preporučuje se dodatna doza od 3,5 do 7 mg / kg (od 0,035 do 0,07 ml / kg).

<sup>(5)</sup> Nakon dijalize preporučuje se dodatna doza od 5 do 10 mg / kg (od 0,05 do 0,10 ml / kg).

#### *Oštećena funkcija jetre*

Nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata sa blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre. Kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre, klirens kreatinina može lažno pokazati niži stepen oštećenja

bubrežne funkcije. Zato se preporučuje smanjenje dnevne doze održavanja za 50%, kada je klirens kreatinina < 60 ml /min/ 1,73 m<sup>2</sup>.

#### Pedijatrijska populacija

Ljekar treba da propiše najprikladniji farmaceutski oblik, pakovanje i jačinu lijeka, prema uzrastu, tjelesnoj masi i dozi.

Formulacija tablete nije prikladna za primjenu kod odojčadi i djece mlađe od 6 godina. Oralni rastvor levetiracetama je poželjniji farmaceutski oblik za primjenu kod ove populacije. Pored toga, dostupne jačine tableta nisu prikladne za inicijalnu terapiju kod djece tjelesne mase manje od 25 kg, za pacijente koji nisu u mogućnosti da progutaju tabletu ili za primjenu doza manjih od 250 mg. U svim navedenim slučajevima treba koristiti oralni rastvor levetiracetama.

#### *Monoterapija*

Nije dokazana bezbjednost i efikasnost primjene levetiracetama kao monoterapije kod djece i adolescenata ispod 16 godina starosti.

Nema dostupnih podataka.

*Adolescenti (uzrasta 16 i 17 godine) tjelesne mase više od 50 kg sa parcijalnim napadima sa ili bez sekundarne generalizacije sa novodijagnostifikovanom epilepsijom*

*Vidjeti iznad odjeljak Odrasli (≥18 godina) i adolescenti (uzrasta od 12 do 17 godina) sa tjelesnom masom 50 kg ili većom.*

*Dodatna terapija kod odojčadi uzrasta od 6 do 23 mjeseca, djece (uzrasta od 2 do 11 godina) i adolescenata (od 12 do 17 godina), tjelesne mase manje od 50 kg*

Levetiracetam, oralni rastvor, je prikladan farmaceutski oblik za primjenu kod odojčadi i djece mlađe od 6 godina.

Za djecu uzrasta 6 godina i više, oralni rastvor levetiracetama treba koristiti u slučaju primjene doza manjih od 250 mg, doza koje nisu višestruko veće od 250 mg, odnosno, kada preporučeno doziranje nije moguće postići korištenjem većeg broja tableta ili za pacijente koji ne mogu da progutaju tablete.

Treba koristiti najmanju efektivnu dozu. Početna doza za dijete ili adolescenta od 25 kg treba da bude 250 mg dva puta dnevno, a maksimalna doza je 750 mg dva puta dnevno.

Doziranje kod djece tjelesne mase od 50 kg ili veće je isto kao kod odraslih za sve indikacije.

*Vidjeti iznad odjeljak Odrasli (≥18 godina) i adolescenti (uzrasta od 12 do 17 godina) sa tjelesnom masom 50 kg ili većom za sve indikacije.*

*Dodatna terapija odojčadi uzrasta od 1 mjeseca do manje od 6 mjeseci*

Oralni rastvor je formulacija koja se koristi kod odojčadi.

#### Način primjene

Levetiracetam HF, film-tablete, se moraju primjenjivati peroralno. Treba ih progutati sa dovoljnom količinom tečnosti i mogu se koristiti sa ili bez hrane. Nakon peroralne primjene može se javiti gorak ukus levetiracetama. Dnevna doza se primjenjuje u dvije jednake podijeljene doze.

### **4.3. Kontraindikacije**

Preosjetljivost na aktivnu supstancu ili druge derivate pirolidona ili na bilo koju pomoćnu supstancu navedenu u odjeljku 6.1.

### **4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi lijeka**

### Oštećena funkcija bubrega

Primjena levetiracetama kod pacijenata s oštećenom funkcijom bubrega može zahtijevati prilagođavanje doze. Kod pacijenata koji imaju teško oštećenje funkcije jetre, potrebna je procjena bubrežne funkcije prije određivanja doze (*vidjeti odjeljak 4.2*).

### Akutno oštećenje funkcije bubrega

Upotreba levetiracetama je veoma rijetko bila povezana s akutnim oštećenjem funkcije bubrega, a može se pojaviti u rasponu od nekoliko dana do nekoliko mjeseci.

### Krvna slika

Opisani su rijetki slučajevi smanjenog broja ćelija krvi (neutropenija, agranulocitoza, leukopenija, trombocitopenija i pancitopenija) koji su povezani s primjenom levetiracetama, obično na početku terapije. Kontrola broja ćelija krvi se preporučuje kod pacijenata sa slabošću, pireksijom, rekurentnim infekcijama i poremećajima koagulacije (*vidjeti odjeljak 4.8*).

### Samoubistvo

Kod pacijenata liječenih antiepilepticima (uključujući i levetiracetam) prijavljeni su slučajevi samoubistva, pokušaja samoubistva, pojave suicidalnih ideacija i ponašanja. Meta-analiza randomizovanih placebo-kontrolisanih studija s antiepilepticima je pokazala mali porast suicidalnih misli i ponašanja. Mehanizam nastanka ovih rizika nije poznat.

Iz ovog razloga je potrebno praćenje pacijenata i uočavanje eventualnih znakova depresije i/ili suicidalnih ideacija i ponašanja i razmatranje adekvatnog liječenja. Pacijentima (i licima koji o njima brinu) savjetovati da potraže ljekarsku pomoć ako primijete znake depresije i/ili suicidalne ideacije ili ponašanje.

### Neuobičajena i agresivna ponašanja

Levetiracetam može izazvati psihotične simptome i poremećaje u ponašanju, uključujući iritabilnost i agresivnost. Pacijente koji su na terapiji levetiracetamom treba nadgledati zbog razvoja psihijatrijskih znakova, koji ukazuju na značajne promjene u raspoloženju i/ili ličnosti. Ako se primijete takve promjene u ponašanju, treba razmotriti prilagođavanje doze ili postepeni prekid terapije. Ako se razmatra prekid terapije, vidjeti odjeljak 4.2.

### Pogoršanje napada

Kao i druge vrste antiepileptičkih lijekova, levetiracetam rijetko može pogoršati učestalost i težinu napada. Ovaj paradoksalni efekat je uglavnom prijavljiv tokom prvog mjeseca nakon započinjanja terapije levetiracetamom ili povećanja doze, a bio je reverzibilan nakon prestanka terapije ili smanjenja doze. Potrebno je savjetovati pacijentima da se odmah obrate ljekaru u slučaju pogoršanja epileptičkih napada.

### Produženje QT intervala na elektrokardiogramu

Tokom postmarketinškog praćenja, primijećeni su rijetki slučajevi produženja QT intervala na EKG-u. Levetiracetam treba primjenjivati s oprezom kod pacijenata s produženim QT intervalom, kod pacijenata koji istovremeno koriste lijekove koji utiču na QT interval ili kod pacijenata sa već postojećim kardiološkim oboljenjem ili poremećajima elektrolita.

### Pedijatrijska populacija

Tableta kao farmaceutski oblik nije prilagođena za upotrebu kod odojčadi i djece uzrasta ispod 6 godina.

Dostupni podaci o primjeni ovog lijeka kod djece ne pokazuju da on ima uticaja na njihov rast i pubertet. Ipak, dugotrajni efekti na sposobnost učenja, inteligenciju, rast, endokrinu funkciju, pubertet i reproduktivnu sposobnost kod djece ostaju nepoznati.

## **4.5. Interakcije sa drugim lijekovima i druge vrste interakcija**

### Antiepileptici

Predmarketinški podaci iz kliničkih studija sprovedenih kod odraslih ukazuju da levetiracetam nije imao uticaj na serumske koncentracije postojećih antiepileptika (fenitoin, karbamazepin, valproinska kiselina, fenobarbiton, lamotrigin, gabapentin i primidon), kao i da ovi lijekovi nisu imali uticaja na farmakokinetiku levetiracetama.

Ni kod odraslih, ni kod djece, nije bilo klinički značajnih interakcija sa lijekovima prilikom primjene levetiracetama u dozi do 60 mg /kg/ dan.

Retrospektivna procjena farmakokinetičkih interakcija kod djece i adolescenata s epilepsijom (uzrasta od 4 do 17 godina) je potvrdila da dodatna terapija peroralno primijenjenog levetiracetama ne utiče na ravnotežne serumske koncentracije istovremeno primijenjenih karbamazepina i valproata. Ipak, podaci ukazuju da je klirens levetiracetama povećan za 20% kod djece prilikom primjene antiepileptika koji indukuju enzime. Podešavanje doze nije potrebno.

#### Probenecid

Probenecid (500 mg četiri puta dnevno), blokator renalne tubularne sekrecije, inhibira renalni klirens primarnog metabolita levetiracetama, ali ne i samog levetiracetama. Ipak, koncentracija ovog metabolita ostaje niska.

#### Metotreksat

Pri istovremenoj primjeni levetiracetama i metotreksata prijavljeno je smanjenje klirensa metotreksata što uzrokuje povišenu / produženu koncentraciju metotreksata u krvi do potencijalno toksičnih koncentracija. Koncentracije metotreksata i levetiracetama u krvi treba pažljivo pratiti kod pacijenata koji su na istovremenoj terapiji s ova dva lijeka.

#### Oralna kontraceptivna sredstva i druge farmakokinetičke interakcije

Levetiracetam u dozi od 1000 mg dnevno nije imao uticaj na farmakokinetiku oralnih kontraceptiva (etinil-estradiol i levonorgestrel); endokrini parametri (luteinizirajući hormon i progesteron) su bili nepromijenjeni. Levetiracetam u dozi od 2000 mg dnevno nije imao uticaj na farmakokinetiku digoksina i varfarina; protrombinska vremena su bila nepromijenjena. Istovremena primjena sa digoksinom, oralnim kontraceptivima i varfarinom nije imala uticaj na farmakokinetiku levetiracetama.

#### Laksativi

Postoje pojedinačne prijave smanjenja efikasnosti levetiracetama kada se osmotski laksativ makrogol istovremeno primjenjuje s oralnim levetiracetamom. Stoga se makrogol ne smije primjenjivati peroralno jedan sat prije i jedan sat poslije primjene levetiracetama.

#### Hrana i alkohol

Hrana nije imala uticaj na stepen resorpcije levetiracetama, ali je brzina resorpcije bila blago smanjena.

Nema dostupnih podataka o interakciji levetiracetama s alkoholom.

## **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

#### Žene u reproduktivnom periodu

Ljekar treba da posavjetuje žene koje su u reproduktivnom periodu. Kada žena planira trudnoću, treba razmotriti terapiju sa levetiracetamom. Kao i sa svim antiepilepticima, nagli prekid terapije levetiracetamom treba izbjegavati, jer ovo može dovesti do pojave probojnih konvulzija koje mogu imati ozbiljne posljedice za ženu i njen plod. Poželjna je monoterapija kada god je to moguće, jer terapija sa više antiepileptika može biti povezana sa većim rizikom od nastanka kongenitalnih malformacija nego u slučaju monoterapije, u zavisnosti od primijenjenih antiepileptika.

#### Trudnoća

Veliki broj postmarketinških podataka ne ukazuje na povećan rizik od većih kongenitalnih malformacija kod žena koje su bile izložene monoterapiji levetiracetamom (više od 1800 žena, među kojima je kod više od 1500 izloženost levetiracetamu bila u toku prvog trimestra). Dostupni su samo ograničeni podaci o uticaju na

neurološki razvoj djece izložene monoterapiji levetiracetamom tokom trudnoće (*in utero*). Međutim, trenutne epidemiološke studije (sprovedene na oko 100 djece) nisu pokazale povećan rizik od poremećaja ili kašnjenja u neurološkom razvoju.

Levetiracetam se može koristiti tokom trudnoće, ako se nakon detaljne procjene smatra klinički neophodnim. U tim slučajevima se preporučuje najmanja efektivna doza.

Fiziološke promjene u toku trudnoće mogu uticati na koncentraciju levetiracetama. U toku trudnoće je primijećeno smanjenje koncentracije levetiracetama u plazmi. Ovo smanjenje koncentracije je izraženije tokom trećeg trimestra (do 60% u odnosu na početne koncentracije prije trudnoće). Ako je trudnica na terapiji levetiracetamom, neophodan je adekvatan ljekarski nadzor.

#### Dojenje

Levetiracetam se izlučuje u mlijeko dojilja. Zbog toga se dojenje ne preporučuje.

Ipak, ako je terapija levetiracetamom neophodna u toku dojenja, treba razmotriti odnos korist/rizik terapije uzimajući u obzir značaj dojenja.

#### Plodnost

U studijama na životinjama nije pokazano da levetiracetam ima uticaja na fertilitet (*vidjeti odjeljak 5.3*). Nema kliničkih podataka, stoga potencijalan rizik za ljude nije poznat.

### **4.7. Uticaj lijeka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama**

Δ - Trigonik, lijek sa mogućim uticajem na psihofizičke sposobnosti, te se prilikom korištenja takvog lijeka zahtijeva oprez kod upravljanja motornim vozilima i mašinama.

Levetiracetam ima neznatan ili umjeren uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Zbog mogućih individualnih razlika u osjetljivosti pojedinaca, kod nekih pacijenata se može javiti somnolencija ili drugi simptomi povezani sa centralnim nervnim sistemom, posebno na početku terapije ili nakon povećanja doze. Zbog toga je kod ovih pacijenata preporučen oprez kada obavljaju poslove koji zahtijevaju vještine, kao što su vožnja automobila ili upravljanje mašinama. Pacijentima se savjetuje da ne voze i ne koriste mašine dok se ne utvrdi da li lijek negativno utiče na njihovu sposobnost da izvedu ovakve aktivnosti.

### **4.8. Neželjena dejstva**

#### *Sažetak bezbjednosnog profila*

Najčešće prijavljene neželjene reakcije bile su nazofaringitis, somnolencija, glavobolja, umor i vrtoglavica. Profil neželjenih dejstava, prikazan ispod, zasniva se na analizi objedinjenih placebo-kontrolisanih kliničkih ispitivanja svih indikacija, koje su sprovedene na 3416 pacijenata tretiranih levetiracetamom. Ovi podaci su dopunjeni upotrebom levetiracetama u odgovarajućim otvorenim produženim fazama studija, kao i postmarketinškim iskustvom. Bezbjednosni profil levetiracetama je u osnovi sličan u svim starosnim grupama (odrasli i pedijatrijska populacija) i prilikom primjene u svim odobrenim indikacijama epilepsije.

#### Tabelarni prikaz neželjenih dejstava

Neželjena dejstva, zabilježena tokom kliničkih studija (odrasli, adolescenti, djeca i odojčad starija od 1 mjeseca) i iz postmarketinškog iskustva, navedena su u sljedećoj tabeli prema klasama sistema organa (MedDra SOC) i prema učestalosti. Neželjena dejstva su navedena po opadajućoj ozbiljnosti i učestalost je definisana na sljedeći način: veoma često ( $\geq 1/10$ ); često ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); povremeno ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); rijetko ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1000$ ); veoma rijetko ( $< 1/10.000$ ).

Klasifikacija sistema organa prema MedDra -i	Kategorije učestalosti			
	Veoma često	Često	Povremeno	Rijetko

<u>Infekcije i infestacije</u>	Nazofaringitis			Infekcija
<u>Poremećaji krvi i limfnog sistema</u>			Trombocitopenija, leukopenija	Pancitopenija, neutropenija, agranulocitoza
<u>Poremećaji imunostistema</u>				Reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. <i>Drug Reactions with Eosinophilia and Systemic Symptoms</i> – DRESS), preosjetljivost (uključujući angioedem i anafilaksu)
<u>Poremećaji metabolizma i ishrane</u>		Anoreksija	Smanjenje tjelesne mase, povećanje tjelesne mase	Hiponatrijemija
<u>Psihijatrijski poremećaji</u>		Depresija, odbojnost/agresija, anksioznost, insomnija, nervoza/iritabilnost	Pokušaj suicida, suicidalne ideacije, psihotični poremećaj, neuobičajeno ponašanje, halucinacije, bijes, stanje konfuzije, napadi panike, afektivna labilnost / promjene raspoloženja, agitacija	Samoubistvo, poremećaj ličnosti, poremećaj razmišljanja, delirijum
<u>Poremećaji nervnog sistema</u>	Somnolencija, glavobolja	Konvulzije, poremećaj ravnoteže, vrtoglavica, letargija, tremor	Amnezija, poremećaj pamćenja, poremećaj koordinacije / ataksija, parestezija, poremećaj pažnje	Horeoatetozna, diskinezija, hiperkinezija, poremećaj hoda, encefalopatija, pogoršanje napada
<u>Poremećaji oka</u>			Diplopija, zamagljen vid	
<u>Poremećaji uha i lavirinta</u>		Vertigo		
<u>Kardiološki poremećaji</u>				Produženi QT interval na EKG-u
<u>Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji</u>		Kašalj		

<u>Gastrointestinalni poremećaji</u>		Bol u abdomenu, dijareja, dispepsija, povraćanje, mučnina		Pankreatitis
<u>Hepatobilijarni poremećaji</u>			Poremećaj testova funkcije jetre	Oštećena funkcija jetre, hepatitis
<u>Poremećaji bubrega i urinarnog sistema</u>				Akutno oštećenje funkcije bubrega
<u>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</u>		Osip	Alopecija, ekcem, pruritus	Toksična epidermalna nekroliza, <i>Stevens-Johnsonov</i> sindrom, <i>erythema multiforme</i>
<u>Poremećaji mišićno-kosnog sistema i vezivnog tkiva</u>			Mišićna slabost, mijalgija	Rabdomioliza i povišena kreatin-fosfokinaza u krvi*
<u>Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene</u>		Astenija/umor		
<u>Povrede, trovanja i proceduralne komplikacije</u>			Povrede	

\*Prevalencija je znatno viša u populaciji Japanaca u poređenju s pacijentima koji nisu japanskog porijekla.

Takođe, postoje dokazi koji sugerišu moguću predispoziciju japanske populacije za neuroleptički maligni sindrom (NMS).

#### Opis odabranih neželjenih dejstava

Rizik od anoreksije je veći kod istovremene primjene levetiracetama i topiramata.

U nekoliko slučajeva alopecije, došlo je do oporavka nakon prekida terapije levetiracetamom.

U nekim slučajevima pancitopenije je zabilježena depresija kosne srži.

Slučajevi encefalopatije su se obično javljali na početku terapije (od nekoliko dana do nekoliko mjeseci) i bili su reverzibilni nakon prekida terapije.

#### Pedijatrijska populacija

Kod pacijenata uzrasta od 1 mjeseca do manje od 4 godine, ukupno 190 pacijenata je liječeno levetiracetamom u placebo-kontrolisanoj studiji i otvorenoj produženoj fazi studije. Šezdeset (60) od ovih pacijenata je liječeno levetiracetamom u placebo-kontrolisanim studijama. Kod pacijenata uzrasta od 4 do 16 godina, ukupno 645 pacijenata je liječeno levetiracetamom u placebo-kontrolisanoj studiji i otvorenoj produženoj fazi studije. Dvjesto trideset i tri (233) od tih pacijenata je liječeno levetiracetamom u placebo-kontrolisanim studijama. Kod obje ove grupe pedijatrijskih pacijenata, podaci su dopunjeni postmarketinškim iskustvom primjene levetiracetama.

Dodatno, 101 odojče mlađe od 12 mjeseci bilo je izloženo lijeku u ispitivanju bezbjednosti primjene nakon stavljanja lijeka u promet. Nisu utvrđena nova neželjena dejstva u vezi sa bezbjednošću primjene levetiracetama kod odojčadi mlađe od 12 mjeseci s epilepsijom.

Profil neželjenih dejstava levetiracetama je uglavnom sličan u svim starosnim grupama i odobrenim indikacijama epilepsije. Rezultati praćenja bezbjednosti kod pedijatrijskih pacijenata u placebo-kontrolisanim kliničkim studijama bili su u skladu sa bezbjednosnim profilom levetiracetama kod odraslih, osim promjena u ponašanju i psihijatrijskim neželjenim dejstvima koja su češća kod djece nego kod odraslih. Kod djece i adolescenata uzrasta od 4 do 16 godina, povraćanje (vrlo često, 11,2%), agitacija (često, 3,4%), promjene raspoloženja (često, 2,1%), afektivna labilnost (često, 1,7%), agresija (često, 8,2%), poremećaj ponašanja (često, 5,6%) i letargija (često, 3,9%) su prijavljeni češće nego u drugim starosnim grupama ili u ukupnom bezbjednosnom profilu.

Kod odojčadi i djece uzrasta od 1 mjeseca do manje od 4 godine, razdražljivost (veoma često, 11,7%) i poremećaj koordinacije (često, 3,3%) su prijavljeni češće nego u drugim starosnim grupama ili u ukupnom bezbjednosnom profilu.

Dvostruko-slijepa, placebo-kontrolisana studija sa neinferiornim dizajnom, sprovedena je sa ciljem procjene kognitivnih i neurofizioloških uticaja levetiracetama kod djece uzrasta od 4 do 16 godina s parcijalnim napadima. Zaključeno je da se levetiracetam ne razlikuje (nije inferioran) od placeba po uticaju na izmjenu skora *Liter-R Attention and Memory, Memory Screen composite score* kod ispitanika u studiji. Rezultati ispitivanja ponašanja i emocionalnog funkcionisanja su ukazali da je bilo pogoršanja u grupi pacijenata koja je dobijala levetiracetam sa javljanjem agresivnog ponašanja, mjereno na standardizovan i sistematičan način koristeći validiran instrument (*CBCL-Achenbach Child Behavior Checklist*). Ipak, pacijenti koji su uzimali levetiracetam u dužem vremenskom periodu u dugotrajnoj otvorenoj studiji praćenja, u prosjeku, nisu imali pogoršanje u ponašanju i emocionalnom funkcionisanju; posebno nije bilo pogoršanja u agresivnom ponašanju u odnosu na osnovno mjerenje.

#### **Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka**

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjednosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa korist/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjednosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijeka za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u našoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: [www.almbih.gov.ba](http://www.almbih.gov.ba). Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovića b. b., Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: [ndl@almbih.gov.ba](mailto:ndl@almbih.gov.ba)).

#### **4.9. Predoziranje**

##### Simptomi

Kod predoziranja levetiracetamom zabilježeni su somnolencija, agitacija, agresivnost, snižen nivo svijesti, respiratorna depresija i koma.

##### Terapija

Poslije akutnog predoziranja, potrebno je uraditi lavažu želuca ili indukovati povraćanje. Nema specifičnog antidota za levetiracetam. Terapija predoziranja je simptomatska i može uključiti i hemodijalizu. Efikasnost ekstrakcije dijalizom je 60% za levetiracetam i 74% za primarni metabolit.

### **5. FARMAKOLOŠKI PODACI**

#### **5.1. Farmakodinamički podaci**

**Farmakoterapijska grupa:** antiepileptici, ostali antiepileptici

**ATC šifra:** N03AX14

Aktivna supstanca, levetiracetam, je derivat pirolidona (S-enantiomer  $\alpha$ -etil-2-okso-1- pirolidin acetamida), hemijski različit od postojećih antiepileptičkih aktivnih supstanci.

### Mehanizam dejstva

Mehanizam dejstva levetiracetama još uvijek nije potpuno objašnjen. *In vitro* i *in vivo* eksperimenti su pokazali da levetiracetam ne mijenja osnovne karakteristike ćelije i normalnu neurotransmisiju.

*In vitro* ispitivanja pokazuju da levetiracetam utiče na intraneuronske nivoe  $Ca^{2+}$  djelimičnom inhibicijom N-tipa protoka  $Ca^{2+}$  i smanjenjem oslobađanja  $Ca^{2+}$  iz intraneuronskih depoa. Dodatno, on parcijalno reverzibilno utiče na redukciju struja koje regulišu GABA i glicin-posredovane protoke, indukovane cinkom i  $\beta$ -karbolinima. Osim toga, *in vitro* studije su pokazale da se levetiracetam vezuje za specifično mjesto u tkivu mozga glodara. To mjesto vezivanja je protein 2A u sinaptičkoj vezikuli, za koji se vjeruje da je uključen u fuziju vezikula i egzocitozu neurotransmitera. Levetiracetam i srodni analozi pokazuju različit afinitet vezivanja za protein 2A u sinaptičkoj vezikuli, što je u korelaciji sa jačinom njihove antikonvulzivne zaštite na audiogenim modelima epilepsije kod miševa. Ovaj nalaz navodi na zaključak da interakcija između levetiracetama i proteina 2A u sinaptičkoj vezikuli vjerovatno doprinosi antiepileptičkom mehanizmu djelovanja lijeka.

### Farmakodinamički efekti

Levetiracetam pruža zaštitu od parcijalnih i primarno generalizovanih napada, bez prokonvulzivnog dejstva, kod velikog broja životinjskih modela. Primarni metabolit je neaktivan. Kod ljudi je njegova aktivnost i kod parcijalnih i generalizovanih epileptičkih stanja (epileptiformno pražnjenje / fotoparoksizmalni odgovor) potvrdila da levetiracetam ima farmakološki profil širokog spektra.

### Klinička efikasnost i bezbjednost

*Dodatna terapija u liječenju parcijalnih iznenadnih napada sa sekundarnom generalizacijom ili bez nje kod odraslih, adolescenata, djece i odojčadi iznad 1 mjeseca starosti s epilepsijom*

Kod odraslih je efikasnost levetiracetama dokazana u 3 dvostruko-slijepo, placebo-kontrolisane studije sa 1000 mg, 2000 mg ili 3000 mg / dan, primijenjenih u dvije podijeljene doze, pri čemu je liječenje trajalo do 18 nedjelja. U analizi udruženih podataka, procenat pacijenata koji su postigli smanjenje parcijalnih napada u toku jedne nedjelje od 50% ili više u odnosu na početnu vrijednost, pri stabilnoj dozi lijeka (12 / 14 nedjelja), iznosio je 27,7% kod pacijenata koji su primali 1000 mg, 31,6% kod pacijenata koji su primali 2000 mg i 41,3% kod pacijenata koji su primali 3000 mg levetiracetama, a 12,6% kod pacijenata na placebo.

### Pedijatrijska populacija

Kod pedijatrijskih pacijenata (uzrasta od 4 do 16 godina), efikasnost levetiracetama utvrđena je u dvostruko-slijepoj, placebo-kontrolisanoj studiji, koja je obuhvatila 198 pacijenata u trajanju od 14 nedjelja. U ovoj studiji su pacijenti primali fiksnu dozu levetiracetama od 60 mg / kg / dan (uz doziranje dva puta dnevno). Ukupno 44,6% pacijenata liječenih levetiracetamom i 19,6% pacijenata koji su dobijali placebo, imalo je 50% ili veće smanjenje broja parcijalnih napada nedjeljno u odnosu na početnu vrijednost. Uz nastavljeno, dugotrajno liječenje, 11,4% pacijenata nije imalo napade najmanje 6 mjeseci, a 7,2% je bilo bez napada najmanje 1 godinu.

Kod pedijatrijskih pacijenata (uzrasta od 1 mjeseca do manje od 4 godine), efikasnost levetiracetama je utvrđena u dvostruko-slijepoj, placebo-kontrolisanoj studiji, u kojoj je učestvovalo 116 pacijenata, a liječenje je trajalo 5 dana. U ovoj studiji, pacijentima je propisana dnevna doza oralnog rastvora od 20 mg / kg, 25 mg / kg, 40 mg / kg ili 50 mg / kg, titrirana na osnovu starosti. U studiji su korišćene doze od 20 mg / kg dnevno koje su titrirane do 40 mg / kg kod odojčadi od 1 mjeseca do manje od 6 mjeseci, i doze od 25 mg / kg koje su titrirane do 50 mg / kg kod odojčadi i djece uzrasta od 6 mjeseci do manje od 4 godine. Ukupna dnevna doza je primjenjivana dva puta dnevno. Za primarnu mjeru efikasnosti uzet je procenat osoba s pozitivnim odgovorom na terapiju (procenat pacijenata kod kojih je prosječna dnevna učestalost napada smanjena za  $\geq$  50% u odnosu na početnu vrijednost), određena središnjim pregledavanjem 48-časovnog video EEG-a od strane ocjenjivača koji nije znao koji pacijent je dobijao placebo, a koji lijek. Analiza efikasnosti je obuhvatila 109 pacijenata kod kojih je napravljen najmanje 24-časovni video EEG na početku i na kraju perioda evaluacije. Procenat osoba koje su odgovorile na terapiju iznosio je 43,6% pacijenata koji su primali levetiracetam, a 19,6% koji su primali placebo. Rezultati su bili konzistentni u svim starosnim grupama. Uz

nastavljeno dugoročno liječenje 8,6% pacijenata nije imalo napade najmanje 6 mjeseci, a 7,8% najmanje godinu dana.

U placebo-kontrolisanim kliničkim ispitivanjima levetiracetamu je bilo izloženo ukupno 35 odojčadi uzrasta manje od 1 godine sa parcijalnim napadima, od čega je samo 13 bilo mlađe od 6 mjeseci.

*Monoterapija u liječenju parcijalnih napada sa sekundarnom generalizacijom ili bez nje kod pacijenata starijih od 16 godina sa novodijagnostikovanom epilepsijom*

Efikasnost levetiracetama u monoterapiji utvrđivana je u dvostruko-slijepoj studiji paralelnih grupa, u kojoj je utvrđivana neinferiornost u odnosu na karbamazepin sa kontrolisanim oslobađanjem (CR), kod 576 pacijenata, uzrasta od 16 godina ili starijih, sa novodijagnostikovanom ili nedavno dijagnostikovanom epilepsijom.

U studiju su uključivani samo pacijenti sa neizazvanim parcijalnim napadima, ili samo sa generalizovanim tonično-kloničnim napadima. Pacijenti su randomizovani da primaju karbamazepin-CR 400–1200 mg / dan, ili levetiracetam 1000–3000 mg / dan, a liječenje je trajalo do 121 nedjelju u zavisnosti od odgovora. Kod 73% pacijenata liječenih levetiracetamom i kod 72,8% pacijenata liječenih karbamazepinom-CR postignut je period od 6 mjeseci bez napada; izračunata apsolutna razlika između dva oblika liječenja bila je 0,2% (95% CI: -7,8, 8,2). Više od polovine ispitanika je bilo bez napada 12 mjeseci (56,6% ispitanika koji su primali levetiracetam i 58,5% ispitanika koji su primali karbamazepin-CR).

U studiji koja odražava kliničku praksu, prateća antiepileptička terapija mogla je biti prekinuta kod ograničenog broja pacijenata koji su pokazali odgovor na dodatnu terapiju levetiracetamom (36 odraslih pacijenata od 69).

*Dodatna terapija u liječenju miokloničnih napada kod odraslih i adolescenata iznad 12 godina starosti sa juvenilnom miokloničnom epilepsijom*

Efikasnost levetiracetama utvrđena je u dvostruko-slijepoj, placebo-kontrolisanoj studiji u trajanju od 16 nedjelja, kod pacijenata uzrasta 12 godina i starijih, koji su bolovali od idiopatske generalizovane epilepsije sa miokloničnim napadima u okviru različitih sindroma. Većina pacijenata je imala juvenilnu miokloničnu epilepsiju. U toj studiji primjenjivana je doza levetiracetama od 3000 mg / dan u 2 podijeljene doze. Ukupno 58,3% pacijenata liječenih levetiracetamom, a 23,3% pacijenata koji su dobijali placebo, imalo je smanjenje broja nedjeljnih miokloničnih napada od najmanje 50%. Uz nastavljeno dugoročno liječenje 28,6% pacijenata nije imalo mioklonične napade najmanje 6 mjeseci, a 21% nije imalo mioklonične napade najmanje 1 godinu.

*Dodatna terapija u liječenju primarno generalizovanih tonično-kloničnih napada kod odraslih i adolescenata starijih od 12 godina sa idiopatskom generalizovanom epilepsijom*

Efikasnost levetiracetama je utvrđena u 24-nedjeljnoj dvostruko-slijepoj, placebo-kontrolisanoj studiji koja je uključivala odrasle pacijente, adolescente i ograničen broj djece, koji su bolovali od idiopatske generalizovane epilepsije s primarno generalizovanim tonično-kloničnim napadima (PGTC) kod različitih sindroma (juvenilna mioklonična epilepsija, juvenilna apsans epilepsija, dječija apsans epilepsija ili epilepsija sa *grand mal* napadima pri buđenju). U ovoj studiji doza levetiracetama je bila 3000 mg / dan za odrasle i adolescente, ili 60 mg /kg/ dan za djecu, primijenjena u 2 podijeljene doze. Kod 72,2% pacijenata liječenih levetiracetamom i 45,2% pacijenata koji su primali placebo došlo je do smanjenja učestalosti PGTC napada nedjeljno za 50% ili više. Uz nastavljeno dugoročno liječenje, 47,4% pacijenata nije imalo tonično-klonične napade najmanje 6 mjeseci, 31,5% najmanje 1 godinu.

## 5.2. Farmakokinetički podaci

Levetiracetam je veoma rastvorljiva i permeabilna supstanca. Farmakokinetički profil je linearan uz malu varijabilnost kod pojedinačnih ispitanika i među ispitanicima. Nakon ponovljene primjene ne dolazi do promjene klirensa. Nema dokaza o varijabilnosti kinetike u zavisnosti od pola, rase ili dnevnog ritma, koja bi bila od značaja. Farmakokinetički profil kod zdravih dobrovoljaca i kod pacijenata s epilepsijom je uporediv. Zbog njegove potpune i linearne resorpcije može se predvidjeti nivo u plazmi nakon oralne doze levetiracetama izražene u mg/kg tjelesne mase. Zato nije potrebno pratiti nivo levetiracetama u plazmi.

Dokazano je da postoji značajna korelacija između koncentracija u pljuvački i u plazmi kod odraslih i kod djece (odnos koncentracija u pljuvački / koncentracija u plazmi varira od 1 do 1,7 kod peroralne primjene tableta i poslije 4 sata nakon uzimanja oralnog rastvora).

## Odrasli i adolescenti

### Resorpcija

Levetiracetam se brzo resorbuje nakon oralne primjene. Oralna apsolutna bioraspoloživost je skoro 100%. Maksimalne koncentracije u plazmi ( $C_{max}$ ) postižu se 1,3 sata nakon doziranja. Ravnotežno stanje postiže se nakon dva dana režima doziranja od dva puta dnevno. Maksimalne koncentracije ( $C_{max}$ ) su najčešće 31 mikrogram / ml nakon jednokratne doze od 1000 mg, odnosno 43 mikrograma / ml nakon ponovljene doze od 1000 mg dva puta dnevno. Step en resorpcije ne zavisi od doze i ne mijenja se u zavisnosti od hrane.

### Distribucija

Nema dostupnih podataka o distribuciji levetiracetama u tkivima kod ljudi. Ni levetiracetam ni njegov primarni metabolit se ne vezuju značajno za proteine plazme (< 10%). Volumen distribucije levetiracetama je približno od 0,5 do 0,7 l / kg, vrijednosti koja je blizu ukupnog volumena vode u tijelu.

### Biotransformacija

Levetiracetam se kod ljudi ne metaboliše u velikoj mjeri. Glavni metabolički put (24% doze) je enzimska hidroliza acetamidne grupe. Stvaranje primarnog metabolita, ucb L057, se ne odvija posredovanjem izoformi jetrinih enzima citohroma P450. Hidroliza acetamidne grupe može se mjeriti u velikom broju tkiva, uključujući i krvne ćelije. Metabolit ucb L057 je farmakološki neaktivan. Identifikovana su i dva manje zastupljena metabolita. Jedan je dobijen hidrosilacijom pirolidonskog prstena (1,6% doze), a drugi otvaranjem pirolidonskog prstena (0,9% doze). Druge neutvrđene komponente čine samo 0,6% doze. *In vivo* nije dokazana konverzija između enantiomera za levetiracetam, kao ni za njegov primarni metabolit.

*In vitro* je dokazano da levetiracetam i njegov primarni metabolit ne inhibiraju aktivnost izoformi glavnog jetrinog enzima citohroma P450 (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 i 1A2), glukuronil-transferaze (UGT1A1 i UGT1A6) i epoksid-hidroksilaze. Pored toga, levetiracetam *in vitro* ne utiče na glukoronidaciju valproinske kiseline.

Na kulturi humanih hepatocita, levetiracetam nije imao ili je imao vrlo mali uticaj na CYP1A2, SULT1E1 ili UGT1A1. Levetiracetam je uzrokovao blagu indukciju enzima CYP2B6 i CYP3A4. *In vitro* i *in vivo* podaci o interakcijama s oralnim kontraceptivima, digoksinom i varfarinom ukazuju da ne treba očekivati značajnu indukciju enzima *in vivo*. Iz tog razloga, interakcije levetiracetama sa drugim supstancama, i obratno, su malo vjerovatne.

### Eliminacija

Poluvrijeme eliminacije iz plazme kod odraslih je  $7 \pm 1$  sati i ne varira u zavisnosti od doze, načina primjene ili ponovljene primjene. Srednji ukupni klirens je 0,96 ml /min/ kg. Glavni put eliminacije je preko bubrega urinom, i na taj način se izluči oko 95% doze (oko 93% doze se izluči u roku od 48 sati). Putem fecesa se izlučuje samo 0,3% doze. Kumulativno izlučivanje levetiracetama i njegovog primarnog metabolita putem mokraće iznosi 66%, odnosno 24% doze tokom prvih 48 sati. Renalni klirens levetiracetama je 0,6 ml /min/ kg, a ucb L057 4,2 ml /min/ kg, što ukazuje na to da se levetiracetam izlučuje glomerularnom filtracijom nakon koje slijedi tubularna reapsorpcija, a da se primarni metabolit pored glomerularne filtracije izlučuje i aktivnom tubularnom sekrecijom. Eliminacija levetiracetama je u korelaciji sa klirensom kreatinina.

### Pacijenti starije dobi

Kod pacijenata starije dobi, poluvrijeme eliminacije je produženo za oko 40% (od 10 do 11 sati). Ovo je povezano sa smanjenjem bubrežne funkcije kod ove populacije (*vidjeti odjeljak 4.2*).

### Oštećena funkcija bubrega

Prividni klirens iz organizma levetiracetama i njegovog primarnog metabolita je u korelaciji sa klirensom kreatinina. Stoga se kod pacijenata s umjerenim i teškim oštećenjem funkcije bubrega preporučuje podešavanje dnevne doze održavanja levetiracetama u skladu sa klirensom kreatinina (*vidjeti poglavlje 4.2*). Kod odraslih pacijenata u terminalnoj fazi bubrežne bolesti s anurijom, poluvrijeme eliminacije je bilo približno 25 sati u periodu između dijaliza, odnosno 3,1 sat u toku dijalize. Frakcionalno uklanjanje levetiracetama je 51% tokom tipične 4-časovne dijalize.

#### Oštećena funkcija jetre

Kod ispitanika sa blagim i umjerenim oštećenjem funkcije jetre, nije zapažena značajna modifikacija klirensa levetiracetama. Klirens levetiracetama je kod većine ispitanika sa teškim oštećenjem funkcije jetre smanjen za preko 50% zbog istovremenog oštećenja funkcije bubrega (*vidjeti odjeljak 4.2*).

#### Pedijatrijska populacija

##### *Djeca (od 4 do 12 godina)*

Nakon primjene pojedinačne oralne doze (20 mg / kg) kod djece sa epilepsijom (od 6 do 12 godina), poluvrijeme eliminacije levetiracetama je bilo 6 sati. Prividni klirens u odnosu na tjelesnu masu je oko 30% veći nego kod odraslih osoba s epilepsijom.

Nakon ponovljene primjene oralne doze (od 20 do 60 mg /kg/ dan) kod djece sa epilepsijom (od 4 do 12 godina), došlo je do brze resorpcije levetiracetama. Maksimalne koncentracije u plazmi primijećene su od 0,5 do 1 sat nakon doziranja. Maksimalne koncentracije u plazmi i površine ispod krive se linearno i dozno proporcionalno povećavaju. Poluvrijeme eliminacije je približno 5 sati. Prividni klirens iz organizma je 1,1 ml /min/ kg.

##### Odojčad i djeca (od 1 mjesec do 4 godine)

Nakon primjene pojedinačne doze (20 mg / kg) oralnog rastvora jačine 100 mg / ml kod djece s epilepsijom (od 1 mjesec do 4 godine), došlo je do brze resorpcije levetiracetama, a maksimalne koncentracije u plazmi su zabilježene približno 1 sat nakon doziranja. Farmakokinetički rezultati ukazuju na to da je poluvrijeme eliminacije kraće (5,3 sati) nego kod odraslih (7,2 sati), a prividni klirens iz organizma brži (1,5 ml /min/ kg) nego kod odraslih (0,96 ml /min/ kg).

U farmakokinetičkoj analizi urađenoj kod djece uzrasta od 1 mjeseca do 16 godina, tjelesna masa je bila u značajnoj korelaciji s prividnim klirensom (klirens se uvećavao s porastom tjelesne mase) i prividnim volumenom distribucije. Uzrast je imao uticaj na oba ova parametra. Ovaj efekat je primijećen kod mlađe odojčadi, i povlačio se sa uzrastom, da bi postao zanemarljiv oko 4. godine starosti.

U obje populacione farmakokinetičke analize, primijećeno je oko 20% povećanja klirensa levetiracetama kada je primijenjen istovremeno s antiepilepticima koji indukuju enzime.

### **5.3. Pretklinički podaci o bezbjednosti lijeka**

Pretklinički podaci zasnovani na konvencionalnim studijama farmakološke bezbjednosti, genotoksičnosti i karcinogenosti ne ukazuju na posebnu opasnost za primjenu kod ljudi.

Neželjena dejstva, sa mogućim značajem za kliničku primjenu, koja nisu primijećena za vrijeme kliničkih studija, ali su uočena kod pacova, i u manjoj mjeri, kod miševa izloženih sličnim dozama kao i ljudi bila su: promjene na jetri što ukazuje na adaptivan odgovor, kao što je povećana težina i hipertrofija centralnog režnja, masna infiltracija i povišena vrijednost enzima jetre u plazmi.

Ispitivanja na pacovima su pokazala da nema uočenih neželjenih dejstava na fertilitet ili reprodukciju muških i ženskih roditelja i potomaka prve generacije u dozama do 1800 mg /kg/ dan (x 6 MRHD na osnovu mg/m<sup>2</sup>).

Dvije studije embriofetalnog razvoja su sprovedene kod pacova primjenom doza od 400, 1200 i 3600 mg /kg/ dan. Pri dozi od 3600 mg / kg dnevno u samo jednoj od dvije studije došlo je do pojave blagog smanjenja tjelesne mase fetusa udruženog sa neznatnim povećanjem varijacija manjih skeletnih anomalija. Nije bilo uticaja na mortalitet embriona niti povećane incidencije malformacija. *NOAEL (No Observed Adverse Effect Level)*, nivo pri kome nisu primijećene neželjene reakcije) bio je 3600 mg / kg dnevno kod gravidnih ženki pacova (x 12 *MRHD* na osnovu mg/m<sup>2</sup>) i 1200 mg / kg dnevno kod fetusa.

Četiri studije embriofetalnog razvoja su sprovedene kod zečeva primjenom doza od 200, 600, 800, 1200 i 1800 mg / kg dnevno. Doza od 1800 mg / kg dnevno izazvala je toksičnost kod majki i smanjenu tjelesnu masu fetusa uz povećanu incidenciju kardiovaskularnih i skeletnih anomalija kod fetusa. *NOAEL* je iznosio < 200 mg / kg dnevno kod majki i 200 mg / kg dnevno kod fetusa (jednako *MRHD* na osnovu mg / m<sup>2</sup>).

Studija perinatalnog i postnatalnog razvoja je sprovedena kod pacova primjenom doza od 70, 350 i 1800 mg / kg dnevno. *NOAEL* je bio ≥ 1800 mg / kg dnevno kod F0 ženki, kao i za preživljavanje, rast i razvoj F1 potomstva sve do prestanka dojenja (x 6 *MRHD* na osnovu mg/m<sup>2</sup>).

Neonatalne i juvenilne studije na pacovima i psima pokazuju da nije došlo do ispoljavanja neželjenih dejstava u odnosu na standarde u razvoju ili sazrijevanju kod primjene doza do 1800 mg / kg dnevno (x 6-17 *MRHD* na osnovu mg/m<sup>2</sup>).

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1. Lista pomoćnih supstanci

*Levetiracetam HF, 250 mg, film tablete*

Jezgro:

- krospovidon (tip B) (E1202);
- povidon K30;
- silicijum-dioksid, koloidni, anhidrovani (E551);
- magnezijum-stearat (E470b).

Film:

- hipromeloza (E464);
- makrogol / PEG 400 (E1521);
- titan-dioksid (E171);
- talk (E553b);
- indigo carmine aluminium lake (E132).

*Levetiracetam HF, 500 mg, film tablete*

Jezgro:

- krospovidon (tip B) (E1202);
- povidon K30;
- silicijum-dioksid, koloidni, anhidrovani (E551);
- magnezijum-stearat (E470b).

Film:

- hipromeloza (E464);
- makrogol / PEG 400 (E1521);
- titan-dioksid (E171);
- talk (E553b);
- željezo-oksidi, žuti (E172).

*Levetiracetam HF, 1000 mg, film tablete*

Jezgro:

- krospovidon (tip B) (E1202);
- povidon K30;
- silicijum-dioksid, koloidni, anhidrovani (E551);
- magnezijum-stearat (E470b).

Film:

- hipromeloza (E464);
- makrogol / PEG 400 (E1521);
- titan-dioksid (E171);
- talk (E553b).

## 6.2. Inkompatibilnost

Nije primjenljivo.

## 6.3. Rok upotrebe

36 mjeseci.

## 6.4. Posebne mjere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 25 °C.

## 6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

*Levetiracetam HF, 250 mg, film tablete*  
PVC-PE-PVDC / aluminijum blister  
Pakovanje sadrži 60 film tableta.

*Levetiracetam HF, 500 mg, film tablete*  
PVC-PE-PVDC / aluminijum blister  
Pakovanje sadrži 60 film tableta.

*Levetiracetam HF, 1000 mg, film tablete*  
PVC-PE-PVDC / aluminijum blister  
Pakovanje sadrži 60 film tableta.

## 6.6. Posebne mjere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primjene lijeka (i druga uputstva za rukovanje lijekom)

Svu neiskorišćenu količinu lijeka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

## 6.6. Režim izdavanja lijeka

Lijek se izdaje uz ljekarski recept.

## 7. Proizvođač

Hemofarm proizvodnja farmaceutskih proizvoda d.o.o. Banja Luka  
Novakovići bb, Banja Luka, Bosna i Hercegovina

### Proizvođač gotovog lijeka

Hemofarm proizvodnja farmaceutskih proizvoda d.o.o. Banja Luka  
Novakovići bb, Banja Luka, Bosna i Hercegovina

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2 - 18  
Bad Vilbel, Njemačka

### Nosilac dozvole za stavljanje lijeka u promet

Hemofarm proizvodnja farmaceutskih proizvoda d.o.o. Banja Luka  
Novakovići bb, Banja Luka, Bosna i Hercegovina

## 8. BROJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Levetiracetam HF, 250 mg, film tablete: 04-07.3-1-673/21 od 27.05.2022.godine  
Levetiracetam HF, 500 mg, film tablete: 04-07.3-1-674/21 od 27.05.2022.godine  
Levetiracetam HF, 1000 mg, film tablete: 04-07.3-1-675/21 od 27.05.2022.godine

#### **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Novembar, 2020.