

## Sažetak opisa svojstava lijeka

### 1. NAZIV LIJEKA

LEVETIRACETAM Belupo 250 mg filmom obložene tablete  
LEVETIRACETAM Belupo 500 mg filmom obložene tablete  
LEVETIRACETAM Belupo 1000 mg filmom obložene tablete

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna LEVETIRACETAM Belupo 250 mg filmom obložene tablete sadrži 250 mg levetiracetama.  
Jedna LEVETIRACETAM Belupo 500 mg filmom obložene tablete sadrži 500 mg levetiracetama.  
Jedna LEVETIRACETAM Belupo 1000 mg filmom obložene tablete sadrži 1000 mg levetiracetama.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

LEVETIRACETAM Belupo 250 mg filmom obložena tableta je plava, duguljasta, s urezom i oznakom „250“ na istoj strani. Tableta je duljine 12,7 mm i širine 5,9 mm.  
Urez nije namijenjen za lomljenje tablete.

LEVETIRACETAM Belupo 500 mg filmom obložena tableta je žuta, duguljasta, s urezom i oznakom „500“ na istoj strani. Tableta je duljine 16,3 mm i širine 7,5 mm.  
Urez nije namijenjen za lomljenje tablete.

LEVETIRACETAM Belupo 1000 mg filmom obložena tableta je bijela, duguljasta, s urezom i oznakom „1000“ na istoj strani. Tableta je duljine 22,4 mm i širine 10,5 mm. Filmom obložena tableta se može razdijeliti na jednake doze.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

LEVETIRACETAM Belupo filmom obložene tablete su indicirane kao monoterapija u liječenju parcijalnih napadaja sa sekundarnom generalizacijom ili bez nje u odraslih i adolescenata od 16. godine života s novodijagnosticiranom epilepsijom.

LEVETIRACETAM Belupo filmom obložene tablete su indicirane kao dodatna terapija:

- u liječenju parcijalnih napadaja sa sekundarnom generalizacijom ili bez nje u odraslih, adolescenata, djece i dojenčadi od 1. mjeseca života s epilepsijom.
- u liječenju miokloničkih napadaja u odraslih i adolescenata od 12. godine života s juvenilnom miokloničkom epilepsijom.
- u liječenju primarno generaliziranih toničko-kloničkih napadaja u odraslih i adolescenata od 12. godine života s idiopatskom generaliziranom epilepsijom.

## 4.2. Doziranje i način primjene

### Doziranje

#### **Monoterapija za odrasle i adolescente od 16. godine života**

Preporučena početna doza je 250 mg dva puta na dan koju nakon dva tjedna treba povećati do inicijalne terapijske doze od 500 mg dva puta na dan. Doza se može dalje povećavati za po 250 mg dva puta na dan svaka dva tjedna, ovisno o kliničkom odgovoru. Maksimalna je doza 1500 mg dva puta na dan.

#### **Dotatna terapija za odrasle ( $\geq 18$ godina) i adolescente (12 do 17 godina) tjelesne težine 50 kg ili više**

Početna terapijska doza iznosi 500 mg dva puta na dan. Tom dozom može se započeti prvog dana liječenja.

Ovisno o kliničkom odgovoru i podnošljivosti lijeka, dnevna doza može se povećati do 1500 mg dva puta na dan. Doza se može povećavati ili smanjivati za po 500 mg dva puta na dan svaka dva do četiri tjedna.

### Prekid liječenja

Ako treba prekinuti liječenje levetiracetamom, preporučuje se postupni prekid (npr. u odraslih i adolescenata tjelesne težine veće od 50 kg: smanjenje za 500 mg dva puta na dan svaka dva do četiri tjedna;

u dojenčadi starije od 6 mjeseci, djece i adolescenata tjelesne težine manje od 50 kg: smanjenje doze ne smije biti veće od 10 mg/kg dva puta na dan svaka dva tjedna; u dojenčadi (mlađe od 6 mjeseci): smanjenje doze ne smije biti veće od 7 mg/kg dva puta dnevno svaka dva tjedna).

### Posebne populacije

#### **Stariji (65 godina i stariji)**

U starijih bolesnika sa smanjenom bubrežnom funkcijom preporučuje se prilagođavanje doze (vidjeti "Oštećenje bubrega" ispod).

#### **Oštećenje bubrega**

Dnevna doza određuje se za svakog bolesnika pojedinačno u skladu s bubrežnom funkcijom.

Za odrasle bolesnike prilagodite dozu prema sljedećoj tablici. Da biste mogli upotrijebiti ovu tablicu za doziranje, potrebna je procjena bolesnikova klirensa kreatinina (CLcr) u ml/min. Klirens kreatinina u ml/min može se procijeniti iz serumskog kreatinina (mg/dl), za odrasle i adolescente tjelesne težine 50 kg ili više, pomoću sljedeće formule:

$$\text{CLcr (ml/min)} = \frac{[140 - \text{dob (godine)}] \times \text{težina (kg)}}{72 \times \text{kreatinin u serumu (mg/dl)}} (\times 0,85 \text{ za žene})$$

Potom se klirens kreatinina prilagodi za površinu tijela (PT) prema sljedećem:

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

Prilagođavanje doze za odrasle bolesnike i adolescente tjelesne težine više od 50 kg s oštećenom bubrežnom funkcijom:

Skupina	Klirens kreatinina (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Doza i učestalost primjene
Normalna bubrežna funkcija	>80	500 do 1500 mg dva puta na dan

Blago oštećenje	50-79	500 do 1000 mg dva puta na dan
Umjereno oštećenje	30-49	250 do 750 mg dva puta na dan
Teško oštećenje	<30	250 do 500 mg dva puta na dan
Bolesnici u završnoj fazi bubrežne bolesti na dijalizi <sup>(1)</sup>	-	500 do 1000 mg jedanput na dan <sup>(2)</sup>

<sup>(1)</sup> Prvog dana liječenja levetiracetamom preporučuje se udarna doza od 750 mg.

<sup>(2)</sup> Nakon dijalize preporučuje se dopunska doza od 250 mg ili 500 mg.

Kod djece s oštećenjem bubrega treba prilagoditi dozu levetiracetama s obzirom na bubrežnu funkciju jer je klirens levetiracetama povezan s bubrežnom funkcijom. Ta preporuka zasnovana je na ispitivanju u odraslih bolesnika s oštećenjem bubrega.

Klirens kreatinina u ml/min/1,73 m<sup>2</sup> može se za mlade adolescente, djecu i dojenčad procijeniti iz vrijednosti serumskog kreatinina (mg/dl) s pomoću sljedeće formule (Schwartzova formula):

$$CLcr \text{ (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = \frac{\text{visina (cm)} \times ks^*}{\text{kreatinin u serumu (mg/dl)}}$$

\* ks = 0,45 za dojenčad do 1. godine života rođene u terminu; ks = 0,55 za djecu mlađu od 13 godina i za adolescente ženskog spola; ks = 0,7 za adolescente muškog spola

Prilagođavanje doze kod dojenčadi, djece i adolescenata s manje od 50 kg tjelesne težine s oštećenom bubrežnom funkcijom:

Skupina	Klirens kreatinina (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Doza i učestalost primjene <sup>(1)</sup>	
		Dojenčad od 1 do manje od 6 mjeseci	Dojenčad od 6 do 23 mjeseca, djeca i adolescenti tjelesne težine manje od 50 kg
Normalna bubrežna funkcija	>80	7 do 21 mg/kg (0,07 do 0,21 ml/kg) dva puta na dan	10 do 30 mg/kg (0,10 do 0,30 ml/kg) dva puta na dan
Blago oštećenje	50-79	7 do 14 mg/kg (0,07 do 0,14 ml/kg) dva puta na dan	10 do 20 mg/kg (0,10 do 0,20 ml/kg) dva puta na dan
Umjereno oštećenje	30-49	3,5 do 10,5 mg/kg (0,035 do 0,105 ml/kg) dva puta na dan	5 do 15 mg/kg (0,05 do 0,15 ml/kg) dva puta na dan
Teško oštećenje	<30	3,5 do 7 mg/kg (0,035 do 0,07 ml/kg) dva puta na dan	5 do 10 mg/kg (0,05 do 0,10 ml/kg) dva puta na dan
Bolesnici u završnoj fazi bubrežne bolesti na dijalizi	-	7 do 14 mg/kg (0,07 do 0,14 ml/kg) jedanput na dan <sup>(2)</sup> <sub>(4)</sub>	10 do 20 mg/kg (0,10 do 0,20 ml/kg) jedan put na dan <sub>(3) (5)</sub>

<sup>(1)</sup> Za doze ispod 250 mg, za doze koje nisu višekratnici od 250 mg, odnosno kada preporučeno doziranje ne može biti postignuto uzimanjem većeg broja tableta i kod bolesnika koji ne mogu gutati tablete treba koristiti oralnu otopinu levetiracetama.

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

<sup>(3)</sup> Prvog dana liječenja 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 (0,035 do 0,07 ml/kg).

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

### **Oštećenje jetre**

U bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem jetre nije potrebno prilagođavanje doze. U bolesnika s teškim oštećenjem jetre, klirens kreatinina može lažno pokazati niži stupanj bubrežne insuficijencije. Stoga se preporučuje 50%-tno smanjenje dnevne doze održavanja ako je klirens kreatinina <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

### Pedijatrijska populacija

Liječnik treba propisati najprikladniji farmaceutski oblik, vrstu pakiranja i jačinu lijeka u skladu s dobi, tjelesnom težinom i dozom.

Farmaceutski oblik tableta nije prilagođen za primjenu kod dojenčadi i djece mlađe od 6 godina. Najprikladniji farmaceutski oblik za primjenu u toj populaciji je oralna otopina levetiracetama. Ujedno, dostupne doze tableta nisu prikladne za početak liječenja u djece lakše od 25 kg, u bolesnika koji ne mogu gutati tablete ili za davanje doza manjih od 250 mg. U svim tim slučajevima treba upotrijebiti oralnu otopinu levetiracetama.

### ***Monoterapija***

Kod monoterapije u djece i adolescenata mlađih od 16 godina sigurnost i djelotvornost levetiracetama nije dokazana. Nema dostupnih podataka.

### ***Dodatna terapija za dojenčad u dobi od 6. do 23. mjeseca, djecu (2 do 11 godina) i adolescente (12 do 17 godina) s manje od 50 kg tjelesne težine***

Oralna otopina levetiracetama je najprikladniji farmaceutski oblik za primjenu u dojenčadi i djece mlađe od 6 godina. U djece od 6 godina i starije, oralnu otopinu levetiracetama treba primjenjivati za doze ispod 250 mg, doze koje nisu višekratnici od 250 mg, odnosno kada preporučeno doziranje ne može biti postignuto uzimanjem većeg broja tableta te u bolesnika koji ne mogu gutati tablete.

Treba koristiti najmanju učinkovitu dozu. Početna doza za dijete ili adolescenta od 25 kg treba biti 250 mg dva puta na dan uz maksimalnu dozu od 750 mg dva puta na dan.

Doza u djece od 50 kg ili više jednaka je kao u odraslih.

### ***Dodatna terapija za dojenčad u dobi od 1 mjeseca do manje od 6 mjeseci***

Oralna otopina levetiracetama je oblik za primjenu kod dojenčadi.

### Način primjene

LEVETIRACETAM Belupo filmom obložene tablete uzimaju se oralno, progutaju se s dovoljnom količinom tekućine, a mogu se uzeti s ili bez hrane. Nakon oralne primjene može se očekivati gorak okus levetiracetama. Dnevna doza primjenjuje se podijeljena u dvije jednake doze.

## **4.3. Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neki drugi pirolidonski derivat ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

## **4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

### Oštećenje bubrega

U bolesnika s oštećenjem bubrega može biti potrebno prilagođavanje doze LEVETIRACETAM Belupo filmom obloženih tableta. U bolesnika s teško oštećenom jetrenom funkcijom treba odrediti funkciju bubrega prije odabira doze (vidjeti dio 4.2).

### Akutno oštećenje bubrega

Primjena levetiracetama vrlo je rijetko bila povezana s akutnim oštećenjem bubrega, a može se pojaviti u rasponu od nekoliko dana do nekoliko mjeseci od početka primjene.

### Krvna slika

Opisani su rijetki slučajevi smanjenog broja krvnih stanica (neutropenija, agranulocitoza, leukopenija, trombocitopenija i pancitopenija) koji su povezani s primjenom levetiracetama, obično na početku

liječenja. Preporučuje se napraviti kompletnu krvnu sliku u bolesnika koji imaju značajnu slabost, vrućicu, ponavljajuće infekcije ili poremećaje koagulacije (dio 4.8).

#### Samoubojstvo

Samoubojstvo, pokušaj samoubojstva te samoubilačke ideje i ponašanje bili su prijavljivani kod bolesnika liječenih antiepileptičkim lijekovima (uključujući levetiracetam). Metaanaliza randomiziranih placebom kontroliranih studija antiepileptičkih lijekova pokazala je mali porast rizika samoubilačkih misli i ponašanja. Mehanizam tog rizika nije poznat.

Stoga se kod bolesnika moraju pratiti znakovi depresije i/ili samoubilačke ideje i ponašanje te razmotriti prikladan oblik liječenja. Bolesnicima (i njihovim starateljima) treba savjetovati da potraže medicinski savjet ako se pojave znakovi depresije i/ili samoubilačke ideje ili ponašanja.

#### Abnormalna i agresivna ponašanja

Levetiracetam može uzrokovati psihotične simptome i poremećaje u ponašanju, uključujući razdražljivost i agresivnost. Bolesnike liječene levetiracetamom potrebno je nadzirati radi razvoja psihijatrijskih znakova koji ukazuju na važne promjene raspoloženja i/ili osobnosti. Ako se takva ponašanja primijete, potrebno je razmotriti prilagodbu ili postupni prekid liječenja. Ako se razmatra prekid liječenja, molimo pogledajte dio 4.2.

#### Pedijatrijska populacija

Farmaceutski oblik tableta nije prilagođen za primjenu u dojenčadi i djece mlađe od 6 godina.

Dostupni podaci o primjeni ovog lijeka u djece nisu pokazali da utječe na rast i pubertet. Međutim, nisu poznati dugoročni učinci kod djece na učenje, inteligenciju, rast, endokrinu funkciju, pubertet i reproduktivnu sposobnost.

### **4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

#### Antiepileptici

Rezultati kliničkih studija na odraslim bolesnicima prije stavljanja lijeka u promet pokazuju da levetiracetam ne utječe na serumske koncentracije postojećih antiepileptika (fenitoin, karbamazepin, valproatna kiselina, fenobarbital, lamotrigin, gabapentin i primidon) te da ti antiepileptici ne utječu na farmakokinetiku levetiracetama.

Kako ni u odraslih, tako ni u pedijatrijskih bolesnika koji su dobivali do 60 mg/kg/dan levetiracetama, nema dokaza o klinički značajnim interakcijama s lijekovima.

Na temelju retrospektivne ocjene farmakokinetičkih interakcija u djece i adolescenata s epilepsijom (4 do 17 godina) potvrđeno je da dodatno oralno liječenje levetiracetamom ne utječe na ravnotežne serumske koncentracije istodobno primijenjenog karbamazepina i valproata. Međutim, podaci su pokazali da antiepileptici koji induciraju enzimsku aktivnost kod djece povisuju klirens levetiracetama za 20%. Prilagođavanje doze nije potrebno.

#### Probenecid

Probenecid (500 mg četiri puta na dan), inhibitor bubrežne tubularne sekrecije, inhibira bubrežni klirens glavnog metabolita levetiracetama, ali ne i samog levetiracetama. Koncentracija tog metabolita ipak ostaje niska.

#### Metotreksat

Pri istodobnoj primjeni levetiracetama i metotreksata prijavljeno je smanjenje klirensa metotreksata što uzrokuje povišenu/zadržanu koncentraciju metotreksata u krvi do potencijalno toksičnih razina. Razine metotreksata i levetiracetama u krvi treba pažljivo pratiti u bolesnika istodobno liječenih s ova dva lijeka.

### Oralni kontraceptivi i druge farmakokinetičke interakcije

Levetiracetam primijenjen u dozi od 1000 mg na dan nije utjecao na farmakokinetiku oralnih kontraceptiva (etinilestradiola i levonorgestrela); endokrini pokazatelji (luteinizirajući hormon i progesteron) ostali su nepromijenjeni. Levetiracetam u dozi od 2000 mg na dan nije utjecao na farmakokinetiku digoksina i varfarina; protrombinsko vrijeme ostalo je nepromijenjeno. Istodobna primjena levetiracetama s digoksinom, oralnim kontraceptivima i varfarinom nije utjecala na farmakokinetiku levetiracetama.

### Laksativi

Postoje izolirane prijave smanjenja djelotvornosti levetiracetama kada se osmotski laksativ makrogol istodobno primjenjuje s oralnim levetiracetamom. Stoga se makrogol ne smije uzimati oralno jedan sat prije i jedan sat nakon uzimanja levetiracetama.

### Hrana i alkohol

Hrana ne utječe na opseg apsorpcije levetiracetama, ali blago smanjuje brzinu apsorpcije. Ne postoje podaci o interakciji levetiracetama s alkoholom.

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

### Žene reproduktivne dobi

Žene reproduktivne dobi treba savjetovati specijalist. Liječenje levetiracetamom treba razmotriti kada žena planira trudnoću. Kao kod svih antiepileptičnih lijekova, potrebno je izbjegavati iznenadni prekid terapije levetiracetamom jer to može uzrokovati probojne napadaje koji bi mogli imati ozbiljne posljedice za ženu i nerođeno dijete. Poželjna je monoterapija kad god je to moguće jer bi terapija kombinacijama antiepileptika mogla biti povezana s većim rizikom od kongenitalnih malformacija u odnosu na monoterapiju, ovisno o dotičnim antiepilepticima.

### Trudnoća

Velika količina podataka nakon stavljanja lijeka u promet o trudnicama koje su bile izložene monoterapiji levetiracetamom (više od njih 1800 od kojih su više od 1500 bile izložene levetiracetamu tijekom prvog trimestra trudnoće) ne ukazuje na povećanje rizika za velike kongenitalne malformacije. Dostupni su samo ograničeni podaci o neurološkom razvoju djece izložene monoterapiji levetiracetamom *in utero*. Međutim, trenutna epidemiološka ispitivanja (na približno 100 djece) ne ukazuju na povećani rizik od neurorazvojnih poremećaja ili kašnjenja u razvoju.

Levetiracetam se može koristiti u trudnoći ako se nakon pažljive procjene smatra da je to klinički neophodno. U takvom slučaju se preporučuje najniža učinkovita doza.

Fiziološke promjene za vrijeme trudnoće mogu utjecati na koncentraciju levetiracetama. Tijekom trudnoće su primijećena sniženja koncentracija levetiracetama u plazmi. To smanjenje koncentracije bilo je više izraženo tijekom trećeg trimestra (do 60% u odnosu na početnu koncentraciju prije trudnoće). Mora se omogućiti prikladno kliničko vođenje trudnica koje uzimaju levetiracetam.

### Dojenje

Levetiracetam se izlučuje u majčino mlijeko pa se dojenje ne preporučuje. Međutim, ako je liječenje levetiracetamom potrebno tijekom dojenja, treba procijeniti omjer koristi i rizika liječenja, uzimajući u obzir važnost dojenja.

### Plodnost

U studijama provedenim na životinjama nije utvrđen utjecaj na plodnost (vidjeti dio 5.3.). Nema dostupnih kliničkih podataka, a mogući rizik za ljude nije poznat.

#### 4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima

Levetiracetam malo ili umjereno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Uslijed mogućih razlika u osjetljivosti među pojedincima u nekih bolesnika može se javiti somnolencija ili drugi simptomi vezani za središnji živčani sustav, osobito na početku liječenja ili nakon povećanja doze. Stoga je kod takvih bolesnika potreban oprez kada obavljaju poslove koji zahtijevaju vještinu, kao što je upravljanje vozilima i strojevima. Bolesnicima se savjetuje da ne upravljaju vozilima i strojevima sve dok se ne ustanovi da im sposobnost za obavljanje tih aktivnosti nije narušena.

#### 4.8. Nuspojave

##### Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljene nuspojave bile su nazofaringitis, somnolencija, glavobolja, umor i omaglica. Profil nuspojava opisan niže temelji se na analizi objedinjenih placebom kontroliranih kliničkih istraživanja za sve ispitivane indikacije, u kojima je liječeno s levetiracetamom ukupno 3416 bolesnika. Ti podaci dopunjeni su s podacima iz odgovarajućih ispitivanja otvorenog produžetka o primjeni levetiracetama, kao i iskustvima nakon stavljanja lijeka u promet. Sigurnosni profil levetiracetama uglavnom je sličan u svim dobnim skupinama (odrasli i pedijatrijski bolesnici) i u svim odobrenim indikacijama epilepsije.

##### Tabeliran popis nuspojava

Nuspojave zabilježene tijekom kliničkih studija (odrasli, adolescenti, djeca i dojenčad starija od 1 mjeseca) ili iskustva nakon stavljanja lijeka u promet su navedene s obzirom na organski sustav i učestalost. Nuspojave su prikazane u padajućem nizu s obzirom na ozbiljnost i njihova učestalost je definirana na sljedeći način: vrlo često ( $\geq 1/10$ ); često ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); manje često ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ) i vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ).

MedDRA, klasifikacija organskih sustava	Kategorija učestalosti			
	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko
Infekcije i infestacije	Nazofaringitis			Infekcija
Poremećaji krvi i limfnog sustava			Trombocitopenija, leukopenija	Pancitopenija, neutropenija, agranulocitoza
Poremećaji imunološkog sustava				Reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS), preosjetljivost (uključujući angioedem i anafilaksiju)
Poremećaji metabolizma i prehrane		Anoreksija	Gubitak tjelesne težine, povećanje tjelesne težine	Hiponatrijemija

MedDRA, klasifikacija organskih sustava	Kategorija učestalosti			
	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko
<b>Psihijatrijski poremećaji</b>		Depresija, netrpeljivost/ agresivnost, anksioznost, nesanica, nervoza/ razdražljivost	Pokušaj samoubojstva, suicidalne misli, psihotični poremećaj, poremećaj ponašanja, halucinacije, srditost, konfuzno stanje, napadaj panike, labilnost afekta/promjene raspoloženja, agitacija	Počinjeno samoubojstvo, poremećaj osobnosti, poremećaj mišljenja, delirij
<b>Poremećaji živčanog sustava</b>	Somnolencija, glavobolja	Konvulzije, poremećaj ravnoteže, omaglica, letargija, tremor	Amnezija, smetnje pamćenja, poremećaji koordinacije/ataksija, parestezija, smetnje u koncentraciji	Koreoatetoza, diskinezija, hiperkinezija, poremećaji hodanja, encefalopatija
<b>Poremećaji oka</b>			Diplopija, zamagljen vid	
<b>Poremećaji uha i labirinta</b>		Vrtoglavica		
<b>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja</b>		Kašalj		
<b>Poremećaji probavnog sustava</b>		Bol u trbuhu, dijareja, dispepsija, povraćanje, mučnina		Pankreatitis
<b>Poremećaji jetre i žuči</b>			Abnormalni nalazi jetrene funkcije	Zatajenje jetre, hepatitis
<b>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</b>				Akutno oštećenje bubrega
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>		Osip	Alopecija, ekcem, pruritus	Toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom, multififormni eritem
<b>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</b>			Mišićna slabost, mijalgija	Rabdomioliza, povišena kreatin fosfokinaza u krvi*
<b>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</b>		Astenija/umor		
<b>Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije</b>			Ozljeda	

\*Prevalencija je značajno veća u japanskih bolesnika u usporedbi s bolesnicima koji nisu japanskog podrijetla.



### Opis izdvojenih nuspojava

Rizik anoreksije veći je ako se levetiracetam uzima istodobno s topiramatom.

U nekoliko slučajeva alopecije utvrđen je oporavak nakon što je levetiracetam ukinut.

U nekim slučajevima pancitopenije utvrđena je supresija koštane srži.

Slučajevi encefalopatije općenito su se pojavljivali na početku liječenja (u razdoblju od nekoliko dana do nekoliko mjeseci) i bili su reverzibilni nakon prekida liječenja.

### Pedijatrijska populacija

U bolesnika u dobi od 1 mjeseca do manje od 4 godine, ukupno 190 bolesnika liječeno je s levetiracetamom u placebom kontroliranim i ispitivanjima otvorenog produžetka. Šezdeset od tih bolesnika bilo je liječeno s levetiracetamom u placebom kontroliranim ispitivanjima. U bolesnika u dobi 4-16 godina, ukupno 645 bolesnika liječeno je s levetiracetamom u placebom kontroliranim i ispitivanjima otvorenog produžetka. 233 od tih bolesnika bilo je liječeno s levetiracetamom u placebom kontroliranim ispitivanjima. U obje od tih pedijatrijskih dobnih skupina, ti podaci dopunjeni su s iskustvom primjene levetiracetama nakon stavljanja lijeka u promet.

Dodatno, 101 dojenče mlađe od 12 mjeseci bilo je izloženo lijeku u ispitivanju sigurnosti primjene lijeka nakon stavljanja lijeka u promet. Nisu utvrđeni novi problemi u vezi sa sigurnošću primjene levetiracetama u dojenčadi mlađe od 12 mjeseci s epilepsijom.

Profil nuspojava levetiracetama općenito je sličan u svim dobnim skupinama i u svim odobrenim indikacijama epilepsije. Sigurnosni rezultati u pedijatrijskih bolesnika u placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima bili su u skladu sa sigurnosnim profilom levetiracetama u odraslih osim za nuspojave ponašanja i psihijatrijske nuspojave koje su bile češće u djece nego u odraslih. U djece i adolescenata u dobi 4 do 16 godina povraćanje (vrlo često, 11,2%), agitacija (često, 3,4%), promjene raspoloženja (često, 2,1%), labilnost afekta (često, 1,7%), agresija (često, 8,2%), poremećaj ponašanja (često, 5,6%) i letargija (često, 3,9%) bili su prijavljeni češće nego u drugim dobnim rasponima ili u cjelokupnom sigurnosnom profilu. U dojenčadi i djece u dobi od 1 mjeseca do manje od 4 godine, razdražljivost (vrlo često, 11,7%) i poremećaji koordinacije (često, 3,3%) bili su prijavljeni češće nego u drugim dobnim skupinama ili u cjelokupnom sigurnosnom profilu.

Dvostruko-slijepa i placebom kontrolirana pedijatrijska studija o sigurnosti s neinferiornim dizajnom ocijenila je kognitivne i neuropsihološke učinke levetiracetama u djece od 4. do 16. godine života s parcijalnim napadajima. Zaključeno je da se levetiracetam u populaciji po protokolu nije razlikovao od placeba (nije bio inferioran) s obzirom na promjene od početnih vrijednosti rezultata testiranja dobivenih ljestvicom Leiter-R Attention and Memory, Memory Screen Composite. Rezultati ocjene funkcioniranja ponašanja i emocionalnog funkcioniranja uputili su na pogoršanje u smislu agresivnijeg ponašanja u skupini koja je uzimala levetiracetam, ocijenjenog na standardiziran i sistematičan način koristeći validirani instrument (CBCL – Achenbach Child Behavior Checklist) na standardiziran i sistematičan način. Međutim, u ispitanika koji su uzimali levetiracetam tijekom dugoročne, otvorene studije provedene praćenjem u prosjeku nije bilo pogoršanja bihevioralnog i emocionalnog funkcioniranja; osobito nije bilo pogoršanja pokazatelja agresivnog ponašanja u odnosu na početno stanje.

### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava:

Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED)

Internetska stranica: [www.halmed.hr](http://www.halmed.hr) ili potražite HALMED aplikaciju putem Google Play ili Apple App Store trgovine.

## 4.9. Preoziranje

### Simptomi

Kod preoziranja levetiracetamom primijećena je somnolencija, agitacija, agresivnost, smanjena razina svijesti, depresija disanja i koma.

### Postupak kod preoziranja

Nakon akutnog preoziranja, želudac se može isprazniti gastričnom lavažom ili izazivanjem povraćanja. Ne postoji specifični antidot za levetiracetam. Liječenje preoziranja je simptomatsko i može uključiti hemodijalizu. Ekstrakcijska učinkovitost dijalizatora je 60% za levetiracetam i 74% za njegov primarni metabolit.

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antiepileptici, ostali antiepileptici, ATK oznaka: N03AX14.

Djelatna tvar, levetiracetam, je derivat pirolidona (S-enantiomer  $\alpha$ -etil-2-okso-1-pirolidin-acetamida), kemijski različit od postojećih antiepileptičkih djelatnih tvari.

### Mehanizam djelovanja

Mehanizam djelovanja levetiracetama nije u potpunosti razriješen. Eksperimenti *in vitro* i *in vivo* pokazuju da levetiracetam ne utječe na osnovna svojstva stanica i normalnu neurotransmisiju.

Studije *in vitro* pokazuju da levetiracetam utječe na razinu  $Ca^{2+}$  u neuronima na način da djelomično inhibira N-tip protoka  $Ca^{2+}$  i smanjuje otpuštanje  $Ca^{2+}$  iz skladišta u neuronima. Također, djelomično poništava smanjenje GABA- i glicin-posredovanih protoka, inducirano cinkom i  $\beta$ -karbolinima. Nadalje, studijama *in vitro* pokazano je da se levetiracetam veže za specifično mjesto u moždanom tkivu glodavaca. Vezno je mjesto sinaptički vezikularni protein 2A, za koji se smatra da je uključen u fuziju vezikula i egzocitozu neurotransmitera. Levetiracetam i srodni analozi s različitim se afinitetom vežu za sinaptički vezikularni protein 2A, a to je, u mišjem modelu audiogene epilepsije, povezano s potencijalom zaštite od napada. Iz toga proizlazi da interakcija levetiracetama i sinaptičkog vezikularnog proteina 2A vjerojatno pridonosi antiepileptičkom mehanizmu djelovanja lijeka.

### Farmakodinamički učinci

Levetiracetam štiti od napadaja kod velikog broja životinjskih modela parcijalnih i primarno generaliziranih napadaja te nema prokonvulzijske učinke. Primarni je metabolit neaktivan. Kod ljudi je njegova aktivnost u stanjima i parcijalne i generalizirane epilepsije (epileptiformno izbijanje/fotoparoksizmalni odgovor) potvrdila širok spektar farmakološkog profila levetiracetama.

### Klinička djelotvornost i sigurnost

#### ***Dodatna terapija u liječenju parcijalnih napadaja sa sekundarnom generalizacijom ili bez nje u odraslih, adolescenata, djece i dojenčadi od navršenog 1. mjeseca života s epilepsijom***

Djelotvornost levetiracetama dokazana je u odraslih u 3 dvostruko slijepe i placebom kontrolirane studije gdje su bolesnici tokom liječenja 18 tjedana dobivali 1000 mg, 2000 mg ili 3000 mg/dan, podijeljeno na dvije doze. Analizom zbirnih podataka utvrđeno je da je postotak bolesnika kod kojih je postignuto 50 %-tno ili više smanjenje od početne učestalosti djelomičnih napadaja tjedno uz konstantnu dozu (12/14 tjedana) bio 27,7% kod uzetih 1000 mg, 31,6% kod uzetih 2000 mg i 41,3% kod uzetih 3000 mg levetiracetama te 12,6% kod uzimanja placeba.

### Pedijatrijska populacija

U pedijatrijskih bolesnika (4. do 16. godina života) djelotvornost levetiracetama dokazana je u dvostruko-slijepoj i placebom kontroliranoj studiji koja je trajala 14 dana i uključivala 198 bolesnika. Bolesnici su u toj studiji dobivali konstantnu dozu od 60 mg/kg/dan (doziranje dva puta na dan).

U 44,6% bolesnika liječenih levetiracetamom i 19,6% bolesnika, koji su dobivali placebo zapaženo je 50 %-tno ili više smanjenje od početne učestalosti djelomičnih napadaja tjedno. S nastavkom dugotrajnog liječenja 11,4% bolesnika bilo je barem 6 mjeseci, a 7,2% barem 1 godinu bez napadaja.

U pedijatrijskih bolesnika (1 mjesec do manje od 4 godine života), djelotvornost levetiracetama dokazana je dvostruko-slijepom i placebom kontroliranom studijom u 116 bolesnika, koji su lijek dobivali 5 dana.

U toj je studiji bolesnicima propisana oralna otopina u dnevnoj dozi od 20 mg/kg, 25 mg/kg, 40 mg/kg ili 50 mg/kg prema shemi titriranja ovisnoj o dobi. Doza od 20 mg/kg/dan titrirana je do 40 mg/kg/dan u dojenčadi u dobi od jednog do manje od 6 mjeseci, a doza od 25 mg/kg/dan titrirana je do 50 mg/kg/dan u dojenčadi i djece u dobi od 6 mjeseci do manje od 4 godine. Ukupna se dnevna doza davala dva puta na dan.

Primarna mjera učinkovitosti bila je stopa bolesnika s odgovorom (postotak bolesnika u kojih je dnevna prosječna učestalost napadaja smanjena za  $\geq 50\%$  u odnosu na početno stanje) određena središnjim pregledavanjem 48-satnog video EEG-a od strane ocjenjivača koji nije znao tko je dobivao placebo, a tko lijek. Analizom djelotvornosti obuhvaćeno je 109 bolesnika u kojih je snimljen barem 24-satni EEG na početku i na kraju razdoblja procjene. Ocijenjeno je da je na liječenje odgovorilo 43,6% bolesnika koji su uzimali levetiracetam i 19,6% onih koji su uzimali placebo. Rezultati su bili konzistentni u svim dobnim skupinama. Dugoročno je liječenje pokazalo da 8,6% bolesnika nije imalo napadaje tijekom najmanje 6 mjeseci, a njih 7,8% nije imalo napadaje tijekom najmanje 1 godine. U placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima lijeku je bilo izloženo 35 dojenčadi mlađe od 1 godine s parcijalnim napadajima, a samo je njih 13 bilo u dobi  $< 6$  mjeseci.

### ***Monoterapija u liječenju parcijalnih napadaja sa sekundarnom generalizacijom ili bez nje u bolesnika od navršene 16. godine života s novodijagnosticiranom epilepsijom***

Djelotvornost levetiracetama za samostalno liječenje dokazana je kod paralelnih grupa u dvostruko-slijepoj usporedbi neinferiornosti s karbamazepinom s kontroliranim otpuštanjem (CR, controlled release) na 576 bolesnika u dobi od 16 godina ili starijih s novo- ili nedavno dijagnosticiranom epilepsijom. Bolesnici su morali imati spontane djelomične napadaje ili samo generalizirane toničko-kloničke napadaje. Bolesnici su randomizirani za dobivanje 400-1200 mg karbamazepina s kontroliranim otpuštanjem (CR) na dan ili 1000-3000 mg levetiracetama na dan, liječenje je trajalo do 121 tjedna, ovisno o odgovoru.

73,0% bolesnika liječenih levetiracetamom i 72,8% bolesnika liječenih karbamazepinom s kontroliranim otpuštanjem (CR) bilo je šest mjeseci bez napadaja: prilagođena apsolutna razlika između liječenja bila je 0,2% (95% CI: 7,8-8,2). Više od pola ispitanika 12 mjeseci nije imalo napadaje (56,6% bolesnika koji su dobivali levetiracetam i 58,5% ispitanika koji su dobivali karbamazepin s kontroliranim otpuštanjem).

U studiji, koja je bila odraz kliničke prakse bilo je moguće prekinuti istodobno antiepileptičko liječenje u ograničenog broja bolesnika koji su odgovorili na dodatno liječenje levetiracetamom (36 od 69 odraslih bolesnika).

### ***Dodatna terapija miokloničkih napadaja u odraslih i adolescenata od navršene 12. godine života s juvenilnom miokloničkom epilepsijom***

Djelotvornost levetiracetama dokazana je u dvostruko slijepoj i placebom kontroliranoj 16-tjednoj studiji u koju su bili uključeni bolesnici od 12 godina života i stariji s idiopatskom generaliziranom epilepsijom s miokloničkim napadajima kod različitih sindroma. Većina bolesnika imala je juvenilnu miokloničku epilepsiju.

Primijenjena doza kod studije bila je 3000 mg/dan podijeljeno na dvije doze.

58,3% bolesnika liječenih levetiracetamom i 23,3% bolesnika koji su dobivali placebo imalo je barem 50%-tno smanjenje broja dana s miokloničkim napadajima tjedno. S nastavkom dugotrajnog liječenja 28,6% bolesnika bilo je barem 6 mjeseci i 21,0% barem 1. godinu bez miokloničkih napadaja.

***Dodatna terapija primarno generaliziranih toničko-kloničkih napadaja u odraslih i adolescenata od navršene 12. godine života s idiopatskom generaliziranom epilepsijom***

Djelotvornost levetiracetama dokazana je u dvostruko-slijepoj i placebo kontroliranoj studiji u trajanju od 24 tjedna, koja je uključivala odrasle, adolescente i ograničeni broj djece s idiopatskom generaliziranom epilepsijom s primarno generaliziranim toničko-kloničkim (PGTK) napadajima kod različitih sindroma (juvenilna mioklonična epilepsija, epilepsija s apsansima dječje i juvenilne dobi ili epilepsija s grand mal napadajima kod buđenja). Doza levetiracetama u toj studiji bila je 3000 mg na dan za odrasle i adolescente, a za djecu 60 mg/kg/dan, podijeljeno na dvije doze.

U 72,2% bolesnika liječenih levetiracetamom i 45,2% bolesnika koji su dobivali placebo primijećeno je 50%-tno ili više smanjenje učestalosti PGTK napadaja tjedno. S nastavkom dugotrajnog liječenja 47,4% bolesnika bilo je barem 6 mjeseci i 31,5% barem 1 godinu bez toničko-kloničkih napadaja.

**5.2. Farmakokinetička svojstva**

Levetiracetam je lako topiva i permeabilna tvar. Farmakokinetički profil je linearan, a varijabilnost je niska i među različitim bolesnicima, i za istog bolesnika. Ponovljena primjena ovog lijeka ne uzrokuje promjene klirensa. Nema dokaza da postoji značajna varijabilnost vezana uz spol, rasu ili cirkadijani ritam. Farmakokinetički profil zdravih dobrovoljaca i bolesnika s epilepsijom jest usporediv.

Uslijed potpune i linearne apsorpcije levetiracetama, moguće je na temelju oralne doze izražene u mg/kg tjelesne težine predvidjeti razinu lijeka u plazmi. Stoga nije potrebno praćenje razine levetiracetama u plazmi.

U odraslih i djece postoji značajna korelacija između koncentracija ovog lijeka u slini i u plazmi (omjer koncentracija u slini i plazmi je u rasponu od 1 do 1,7 za lijek u obliku oralne tablete te nakon 4 sata od uzimanja lijeka u obliku oralne otopine).

**Odrasli i adolescenti****Apsorpcija**

Levetiracetam se brzo apsorbira nakon peroralne primjene. Oralna apsolutna bioraspoloživost blizu je 100%. Vršna koncentracija u plazmi ( $C_{max}$ ) se postiže 1,3 sata nakon uzimanja lijeka. Stanje dinamičke ravnoteže postiže se nakon dva dana doziranja dva puta na dan. Vršna koncentracija ( $C_{max}$ ) uglavnom je 31  $\mu\text{g/ml}$  nakon jedne doze od 1000 mg i 43  $\mu\text{g/ml}$  nakon ponovljene doze od 1000 mg dva puta na dan. Opseg apsorpcije ne ovisi o dozi, niti se mijenja u prisutnosti hrane.

**Distribucija**

Nema podataka o raspodjeli ovog lijeka u tkivima kod ljudi.

Levetiracetam kao ni njegov primarni metabolit ne vežu se značajno za proteine plazme (<10%).

Volumen distribucije levetiracetama približno je 0,5 do 0,7 l/kg, što približno odgovara ukupnom volumenu tjelesne vode.

**Biotransformacija**

Levetiracetam se kod ljudi ne metabolizira značajno. Glavni je metabolički put (24% doze) enzimski hidroliza acetamidne skupine. Nastajanje primarnog metabolita, ucb L057, nije ovisno o izoformama jetrenog citokroma P450. Hidroliza acetamidne skupine odvija se u brojnim tkivima uključujući krvne stanice. Metabolit ucb L057 farmakološki je neaktivan.

Također su pronađena dva manje zastupljena metabolita. Jedan nastaje hidroksilacijom pirolidonskog prstena (1,6% doze), a drugi otvaranjem pirolidonskog prstena (0,9% doze). Ostali neidentificirani metaboliti odgovaraju samo 0,6% doze.

Interkonverzije enantiomera nisu utvrđene *in vivo* ni za levetiracetam ni za njegov glavni metabolit. *In vitro* je pokazano da levetiracetam i njegov glavni metabolit ne inhibiraju aktivnost glavnih izoformi humanog citokroma P450 (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 i 1A2), glukuronil transferaze (UGT1A1 i UGT1A6) i epoksid hidroksilaze. Leveteracetam ne utječe na glukuronidaciju valproatne kiseline *in vitro*.

U kulturi ljudskih hepatocita levetiracetam je imao malen utjecaj ili nije imao utjecaja na CYP1A2, SULT1E1 ili UGT1A1. Leveteracetam je uzrokovao blagu indukciju CYP2B6 ili CYP3A4. *In vitro* i *in vivo* podaci o interakciji s oralnim kontraceptivima, digoksinom i varfarinom upućuju na to da nije očekivana značajna indukcija enzima *in vivo*. Iz toga proizlazi da interakcija levetiracetama s drugim tvarima, i obratno, nije vjerojatna.

#### Eliminacija

Kod ljudi poluvijek levetiracetama u plazmi iznosi  $7 \pm 1$  sati i ne varira ovisno o dozi, putu primjene ili ponovljenoj primjeni. Srednja vrijednost ukupnog tjelesnog klirensa iznosi 0,96 ml/min/kg.

Levetiracetam se uglavnom izlučuje putem urina, i to 95% doze (približno 93% doze izluči se za 48 sati). Samo 0,3% doze izlučuje se fecesom. Kumulativno izlučivanje levetiracetama i njegovog glavnog metabolita urinom iznosi 66%, odnosno 24% doze tijekom prvih 48 sati.

Bubrežni klirens levetiracetama i ucb L057 je 0,6, odnosno 4,2 ml/min/kg, što ukazuje da se levetiracetam izlučuje glomerularnom filtracijom nakon čega dolazi do tubularne reapsorpcije te da se glavni metabolit osim glomerularnom filtracijom izlučuje i aktivnom tubularnom sekrecijom. Eliminacija levetiracetama povezana je s klirensom kreatinina.

#### Starije osobe

U starijih osoba poluvijek u plazmi povećan je za oko 40% (10 do 11 sati), što je u svezi sa smanjenjem bubrežne funkcije unutar te populacije (vidjeti dio 4.2.).

#### Oštećenje bubrega

Prividni tjelesni klirens levetiracetama i njegovog glavnog metabolita povezan je s klirensom kreatinina. Stoga se preporučuje prilagođavanje dnevne doze održavanja levetiracetama s obzirom na klirens kreatinina u bolesnika s umjerenim i teškim oštećenjem bubrega (vidjeti dio 4.2.).

U odraslih bolesnika s anuričnom krajnjom fazom bubrežne bolesti poluvijek iznosi približno 25 i 3,1 sati u razdoblju između dijalize, odnosno tijekom dijalize.

Frakcijsko uklanjanje levetiracetama iznosi 51% tijekom uobičajene četverosatne dijalize.

#### Oštećenje jetre

U osoba s blagim i umjerenim oštećenjem jetre klirens levetiracetama nije bitno promijenjen. U većine osoba s teškim oštećenjem jetre klirens levetiracetama smanjen je za više od 50% uslijed popratnog oštećenja bubrega (vidjeti dio 4.2.).

#### Pedijatrijska populacija

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

Nakon primjene jedne oralne doze (20 mg/kg) u djece s epilepsijom (6 do 12 godina), poluvijek levetiracetama je bio 6,0 sati. Prividni tjelesni klirens korigiran za tjelesnu težinu bio je približno 30% veći nego u odraslih s epilepsijom.

Nakon ponovljene primjene oralne doze (20 do 60 mg/kg/na dan) u djece s epilepsijom (4 do 12 godina), levetiracetam se brzo apsorbira. Vršna koncentracija u plazmi postignuta je 0,5 do 1,0 sat nakon uzimanja lijeka. Za vršne koncentracije u plazmi i površinu ispod krivulje primijećena su linearna povećanja i

proporcionalna s dozom. Poluvijek eliminacije iznosio je oko 5 sati. Prividni tjelesni klirens bio je 1,1 ml/min/kg.

### ***Dojenčad i djeca (1 mjesec do 4 godine)***

Nakon primjene jedne doze (20 mg/kg) 100 mg/ml oralne otopine u djece s epilepsijom (1 mjesec do 4 godine), levetiracetam se brzo apsorbira te je vršna koncentracija u plazmi postignuta približno 1 sat nakon uzimanja lijeka. Farmakokinetički podaci ukazuju da je poluvijek života (5,3 h) kraći nego u odraslih (7,2 h), a prividni klirens (1,5 ml/min/kg) brži je nego u odraslih (0,96 ml/min/kg).

Farmakokinetička analiza populacije obavljena u bolesnika u dobi od 1. mjeseca do 16. godine života pokazala je značajnu korelaciju tjelesne težine s prividnim klirensom (klirens se povećavao s porastom tjelesne težine) i s prividnim volumenom distribucije. Na oba pokazatelja utjecala je i dob. Taj je utjecaj bio izraženiji u mlađe dojenčadi i s porastom dobi je slabio, a oko 4. godine života postao je zanemariv.

U obje farmakokinetičke analize populacije prividni klirens levetiracetama se povećao za oko 20% kada se lijek davao istodobno s antiepileptikom koji inducira enzime.

### **5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, genotoksičnosti i kancerogenosti.

Štetni učinci s mogućim značajem za kliničku primjenu koji nisu primijećeni tijekom kliničkih studija, a koji su nađeni kod štakora i u manjoj mjeri kod miševa izloženih razinama sličnim razinama izloženosti kod ljudi, bili su promjene jetre koje su upućivale na prilagodbeni odgovor kao na primjer povećana težina i centrilobularna hipertrofija, masna infiltracija jetre i povišene razine jetrenih enzima u plazmi.

Kod mužjaka i ženki štakora roditeljske i F1 generacije nisu primijećeni štetni učinci na plodnost ili na reprodukciju u dozama do 1800 mg/kg/dan (6-erostruka vrijednost najveće preporučene doze za čovjeka izražena u mg/m<sup>2</sup> ili na osnovnu izloženost).

Provedene su dvije studije embrio-fetalnog razvoja (engl. *embryo-fetal development*, EFD) u štakora s dozama od 400, 1200 i 3600 mg/kg/dan. Pri dozi od 3600 mg/kg/dan samo je u jednoj od dvije EFD studije uočeno blago smanjenje fetalne težine povezano s marginalnim porastom varijacija kostura/malih anomalija. Nije bilo utjecaja na smrtnost zametaka, niti se povećala pojavnost malformacija. NOAEL (No Observed Adverse Effect Level, razina pri kojoj se ne uočava štetni učinak) za gravidne štakorice iznosila je 3600 mg/kg/dan, a za fetuse 1200 mg/kg/dan (12-erostruka vrijednost najveće preporučene doze za čovjeka izražena u mg/m<sup>2</sup>).

Četiri studije embrio-fetalnog razvoja provedene su u kunića s dozama od 200, 600, 800, 1200 i 1800 mg/kg/dan. Doza od 1800 mg/kg/dan izazvala je znatnu maternalnu toksičnost i smanjenje fetalne težine, povezane s povećanom pojavnosti fetusa s anomalijama srčano-žilnog sustava i kostura. NOAEL je za gravidne ženke iznosila <200 mg/kg/dan, a za fetuse 200 mg/kg/dan (što je jednako MRHD-u, Maximum Recommended Human Dose, izraženom u mg/m<sup>2</sup>).

Studija peri- i postnatalnog razvoja provedena je u štakora dozama levetiracetama od 70, 350 i 1800 mg/kg/dan. NOAEL je iznosila ≥1800 mg/kg/dan za F0 ženke te za preživljenje, rast i razvoj za F1 potomstvo do prestanka dojenja (6-erostruka vrijednost najveće preporučene doze za čovjeka izražena u mg/m<sup>2</sup>).

Neonatalne i juvenilne studije na štakorima i psima pokazale su da nema nuspojava u uobičajenim mjerama ishoda razvoja ili sazrijevanja kod primjene doza do 1800 mg/kg/dan (6-erostruka do 17-erostruka vrijednost najveće preporučene doze za čovjeka izražena u mg/m<sup>2</sup>).

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Popis pomoćnih tvari**

*Jezgra:*

kukuruzni škrob  
povidon K30  
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni  
talk  
magnezijev stearat

*Film ovojnica:*

polivinilni alkohol, djelomično hidroliziran  
titanijev dioksid (E171)  
makrogol 3350  
talk  
boja indigo carmine aluminium lake (E132) (samo u 250 mg tabletama)  
boja željezov oksid, žuti (E172) (samo u 500 mg tabletama)

### **6.2. Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3. Rok valjanosti**

3 godine.

### **6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

### **6.5. Vrsta i sadržaj spremnika**

LEVETIRACETAM Belupo 250 mg filmom obložene tablete: 60 (4x15) filmom obloženih tableta u Al/PVC blisteru, u kutiji.  
LEVETIRACETAM Belupo 500 mg filmom obložene tablete: 60 (6x10) filmom obloženih tableta u Al/PVC blisteru, u kutiji.  
LEVETIRACETAM Belupo 1000 mg filmom obložene tablete: 60 (10x6) filmom obloženih tableta u Al/PVC blisteru, u kutiji.

### **6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

BELUPO lijekovi i kozmetika, d.d.  
Ulica Danica 5  
48000 Koprivnica

**8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

LEVETIRACETAM Belupo 250 mg filmom obložene tablete: HR-H-047669416  
LEVETIRACETAM Belupo 500 mg filmom obložene tablete: HR-H-796005328  
LEVETIRACETAM Belupo 1000 mg filmom obložene tablete: HR-H-011238481

**9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 29.listopada 2014.  
Datum posljednje obnove odobrenja: 23. prosinca 2019.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Prosinac, 2019.