

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Levetiracetam Kalceks 100 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml otopine sadrži 100 mg levetiracetama.
Jedna bočica s 5 ml sadrži 500 mg levetiracetama.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedan ml sadrži 3,82 mg natrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za otopinu za infuziju (sterilni koncentrat).

Bistra, bezbojna do gotovo bezbojna otopina, praktički bez vidljivih čestica.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Levetiracetam Kalceks je indiciran kao monoterapija u liječenju parcijalnih napadaja sa sekundarnom generalizacijom ili bez nje u odraslih i adolescenata od 16. godine života s novodijagnosticiranom epilepsijom.

Levetiracetam Kalceks je indiciran kao dodatna terapija

- u liječenju parcijalnih napadaja sa sekundarnom generalizacijom ili bez nje u odraslih, adolescenata i djece od 4. godine 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.

Levetiracetam Kalceks koncentrat je alternativa za bolesnike kod kojih oralna primjena privremeno nije moguća.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Liječenje levetiracetamom može se započeti intravenskom ili peroralnom primjenom. Prijelaz na ili sa peroralne na intravensku primjenu može se učiniti izravno bez titracije. Treba održavati ukupnu dnevnu dozu i učestalost primjene.

Parcijalni napadaji

Preporučena doza za monoterapiju (od 16. godine života) i dodatnu terapiju je ista; kao što je navedeno u nastavku.

Sve indikacije

Odrasli (≥ 18 godina) i adolescenti (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. Međutim, može se dati niža početna doza od 250 mg dva puta na dan na temelju procjene liječnika o smanjenju napadaja naspram potencijalnih nuspojava. Doza se može povećati na 500 mg dva puta na dan nakon dva tjedna.

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 250 mg ili 500 mg dva puta na dan svaka dva do četiri tjedna.

Adolescenti (12 do 17 godina) tjelesne težine manje od 50 kg i djeca od 4 godine starosti

Liječnik treba propisati najprikladniji farmaceutski oblik, vrstu pakiranja i jačinu lijeka u skladu s tjelesnom težinom, dobi i dozom. Vidjeti dio *Pedijatrijska populacija* za prilagodbu doze ovisno o tjelesnoj težini.

Trajanje liječenja

Nema iskustva s intravenskom primjenom levetiracetama u razdoblju duljem od 4 dana.

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 djece i adolescenata tjelesne težine manje od 50 kg: smanjenje doze za ne više od 10 mg/kg dva puta na dan svaka dva tjedna).

Posebne populacije

Starije osobe (65 godina i stariji)

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

Oštećenje funkcije bubrega

Dnevna doza mora se odrediti 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 (CL_{cr}) 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:

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

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

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

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

Skupina	Klirens kreatinina (ml/min/1,73 m ²)	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 ⁽¹⁾	--	500 do 1000 mg jedanput na dan ⁽²⁾

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

⁽²⁾ Nakon dijalize preporučuje se dopunska doza od 250 ili 500 mg.

Kod djece s oštećenjem funkcije 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 funkcije bubrega.

Klirens kreatinina u ml/min/1,73 m² može se za mlade adolescente i djecu procijeniti iz vrijednosti serumskoga kreatinina (mg/dl) pomoću sljedeće formule (Schwartzova formula):

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

ks = 0,55 za djecu mlađu od 13 godina i za adolescente ženskog spola; ks = 0,7 za adolescente muškog spola

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

Skupina	Klirens kreatinina (ml/min/1,73 m ²)	Doza i učestalost primjene
		Djeca od 4 godine i adolescenti tjelesne težine manje od 50 kg
Normalna bubrežna funkcija	≥ 80	10 do 30 mg/kg (0,10 do 0,30 ml/kg) dva puta na dan
Blago oštećenje	50-79	10 do 20 mg/kg (0,10 do 0,20 ml/kg) dva puta na dan
Umjereno oštećenje	30-49	5 do 15 mg/kg (0,05 do 0,15 ml/kg) dva puta na dan
Teško oštećenje	< 30	5 do 10 mg/kg (0,05 do 0,10 ml/kg) dva puta na dan
Bolesnici u završnoj fazi bubrežne bolesti na dijalizi	--	10 do 20 mg/kg (0,10 do 0,20 ml/kg) jedanput na dan ⁽¹⁾⁽²⁾

⁽¹⁾ Prvog dana liječenja levetiracetamom preporučuje se udarna doza od 15 mg/kg (0,15 ml/kg).

⁽²⁾ Nakon dijalize preporučuje se dodatna doza od 5 do 10 mg/kg (0,05 do 0,10 ml/kg).

Oštećenje funkcije jetre

U bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre nije potrebno prilagođavanje doze. U bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre klirens kreatinina može lažno pokazivati niži stupanj bubrežne insuficijencije. Stoga se preporučuje 50 %-tno smanjenje dnevne doze održavanja ako je klirens kreatinina < 60 ml/min/1,73 m².

Pedijatrijska populacija

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

Monoterapija

Sigurnost i djelotvornost levetiracetama kod monoterapije u djece i adolescenata mlađih od 16 godina nije još ustanovljena.

Nema dostupnih podataka.

Adolescenti (starosti 16 i 17 godina) tjelesne težine 50 kg ili više s parcijalnim napadajima sa ili bez sekundarne generalizacije s novodijagnosticiranom epilepsijom

Vidjeti dio iznad Odrasli (≥ 18 godina) i adolescenti (12 do 17 godina) tjelesne težine 50 kg ili više.

Dodatna terapija za djecu u dobi od 4 do 11 godina i adolescente (12 do 17 godina) tjelesne težine manje od 50 kg

Početna terapijska doza iznosi 10 mg/kg dva puta na dan.

Ovisno o kliničkom odgovoru i podnošljivosti lijeka, doza se može povećati do 30 mg/kg dva puta na dan. Promjena doze ne smije premašiti povećanja ili smanjenja za 10 mg/kg dva puta na dan svaka dva tjedna. Za sve indikacije treba primijeniti najnižu učinkovitu dozu.

Doza u djece od 50 kg ili više ista jednaka je kao u odraslih za sve indikacije.

Vidjeti dio iznad Odrasli (≥ 18 godina) i adolescenti (12 do 17 godina) tjelesne težine 50 kg ili više za sve indikacije.

Preporučene doze za djecu i adolescente:

Tjelesna težina	Početna doza: 10 mg/kg dva puta na dan	Najveća doza: 30 mg/kg dva puta na dan
15 kg ⁽¹⁾	150 mg dva puta na dan	450 mg dva puta na dan
20 kg ⁽¹⁾	200 mg dva puta na dan	600 mg dva puta na dan
25 kg	250 mg dva puta na dan	750 mg dva puta na dan
Iznad 50 kg ⁽²⁾	500 mg dva puta na dan	1500 mg dva puta na dan

⁽¹⁾ U djece od 25 kg ili manje liječenje je najbolje oralnom otopinom levetiracetama.

⁽²⁾ Doza u djece i adolescenata od 50 kg ili više jednaka je kao u odraslih.

Dodatna terapija za dojenčad i djecu manju od 4. godine

Sigurnost i djelotvornost levetiracetama koncentrata za otopinu za infuziju kod dojenčadi i djece mlađe od 4. godine nije još ustanovljena.

Trenutno dostupni podaci su opisani u dijelovima 4.8, 5.1 i 5.2, ali ne mogu se napraviti preporuke vezane uz doziranje.

Način primjene

Levetiracetam Kalceks koncentrat je samo za intravensku primjenu i preporučena doza mora se razrijediti u najmanje 100 ml kompatibilnog otapala za razrjeđivanje i primijeniti intravenski kao 15-minutna intravenska infuzija (vidjeti dio 6.6).

Za upute o razrjeđivanju lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

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

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Oštećenje funkcije bubrega

U bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega može biti potrebno prilagođavanje doze levetiracetama.

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 (vidjeti dio 4.8).

Samoubojstvo

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

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.

Pogoršanje napadaja

Kao i kod drugih vrsta antiepileptičkih lijekova, primjena levetiracetama u rijetkim slučajevima može dovesti do egzacerbacije učestalosti ili težine napadaja. Taj paradoksalni učinak uglavnom je prijavljen unutar mjesec dana nakon početka primjene ili povećanja doze levetiracetama te je bio reverzibilan nakon prekida primjene lijeka ili smanjenja doze. Bolesnike treba savjetovati da se u slučaju pogoršanja epilepsije odmah obrate liječniku. Nedostatak djelotvornosti ili pogoršanje napadaja zabilježeni su na primjer u bolesnika s epilepsijom povezanom s mutacijama alfa podjedinice 8 naponom kontroliranog natrijevog kanala (SCN8A).

Produljenje QT intervala na elektrokardiogramu

Nakon stavljanja lijeka u promet zabilježeni su rijetki slučajevi produljenja QT intervala na EKG-u. Potrebno je oprezno primjenjivati levetiracetam u bolesnika s produljenjem QTc-intervalu, u bolesnika istodobno liječenih lijekovima koji utječu na QTc-interval ili u bolesnika s relevantnim od ranije postojećim srčanim bolestima ili poremećajima elektrolita.

Pedijatrijska populacija

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.

Pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži 3,82 mg natrija po ml otopine, što odgovara 0,19 % maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

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

Na temelju retrospektivne procjene farmakokinetičkih interakcija u djece i adolescenata s epilepsijom (4 do 17 godina) potvrđeno je da dodatno peroralno 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.

Alkohol

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 ponovno razmotriti kada žena planira trudnoću. Kao kod svih antiepileptičkih 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 teške kongenitalne malformacije. Dostupni su ograničeni podaci o neurološkom razvoju djece izložene monoterapiji levetiracetamom *in utero*. Podaci iz dvaju opservacijskih ispitivanja temeljenih na analizi podataka iz registara, uglavnom preuzetih iz istog skupa podataka iz nordijskih zemalja, a koja su obuhvatila više od 1000 djece rođene od majki oboljelih od epilepsije i prenatalno izložene monoterapiji levetiracetamom, ne ukazuju na povećanje rizika od autističkog spektra poremećaja ili intelektualnih teškoća u usporedbi s djecom rođenom od majki oboljelih od epilepsije koja nisu bila izložena antiepileptičkom lijeku *in utero*. Srednje vrijeme praćenja djece iz skupine izložene levetiracetamu bilo je kraće nego za djecu iz skupine koja nije bila izložena nijednom antiepileptičkom lijeku (npr. 4,4 godine u odnosu na 6,8 godina u jednom od ispitivanja). 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 sa 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 zbirnih placebo kontroliranih kliničkih istraživanja za sve ispitivane indikacije, u kojima je ukupno 3416 bolesnika liječeno s levetiracetamom. 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. Budući da je izloženost levetiracetamu za intravensku primjenu bila ograničena i budući da su peroralna i intravenska formulacija bioekvivalentne, sigurnosne informacije za intravenski levetiracetam se oslanjaju na levetiracetam za peroralnu primjenu.

Tablični popis nuspojava

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

MedDRA, klasifikacija organskih sustava	Kategorija učestalosti				
	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko
Infekcije i infestacije	Nazofaringitis			Infekcija	
Poremećaji krvi i limfnog sustava			Trombocitopenija, leukopenija	Pancitopenija, neutropenija, agranulocitoza	

MedDRA, klasifikacija organskih sustava	Kategorija učestalosti				
	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko
Poremećaji imunološkog sustava				Reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS) ⁽¹⁾ , preosjetljivost (uključujući angioedem i anafilaksu)	
Poremećaji metabolizma i prehrane		Anoreksija	Gubitak tjelesne težine, povećanje tjelesne težine	Hiponatrijemija	
Psijhijatrijski poremećaji		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	Opsesivno- kompulzivni poremećaj ⁽²⁾
Poremećaji živčanog sustava	Somnolencija, glavobolja	Konvulzije, poremećaj ravnoteže, omaglica, letargija, tremor	Amnezija, smetnje pamćenja, poremećaji koordinacije/ataksija, parestezija, smetnje u koncentraciji	Koreoatetozna, diskinezija, hiperkinezija, poremećaji hodanja, encefalopatija, pogoršanje napadaja, neuroleptični maligni sindrom ⁽³⁾	
Poremećaji oka			Diplopija, zamagljen vid		
Poremećaji uha i labirinta		Vrtoglavica			
Srčani poremećaji				Produljen QT interval na elektrokardiogramu	
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta		Kašalj			
Poremećaji probavnog sustava		Bol u trbuhu, dijareja, dispepsija, povraćanje, mučnina		Pankreatitis	

MedDRA, klasifikacija organskih sustava	Kategorija učestalosti				
	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko
Poremećaji jetre i žuči			Abnormalni nalazi jetrene funkcije	Zatajenje jetre, hepatitis	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Osip	Alopecija, ekcem, pruritis	Toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom, multiformni eritem	
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva			Mišićna slabost, mijalgija	Rabdomioliza i povišena kreatin fosfokinaza u krvi (³)	
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava				Akutno oštećenje bubrega	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		Astenija/umor			
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije			Ozljeda		

⁽¹⁾ Vidjeti *Opis izdvojenih nuspojava*.

⁽²⁾ Tijekom praćenja nakon stavljanja lijeka u promet zabilježeni su vrlo rijetki slučajevi razvoja opsesivno-kompulzivnih poremećaja (OKP-a) u bolesnika s OKP-om ili psihijatrijskim poremećajima u povijesti bolesti.

⁽³⁾ Prevalencija je značajno veća u japanskih bolesnika u usporedbi s bolesnicima koji nisu japanskog podrijetla.

Opis izdvojenih nuspojava

Multisistemske reakcije preosjetljivosti na lijek

Multisistemske reakcije preosjetljivosti na lijek (tzv. reakcije na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima, od engl. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms, DRESS) rijetko su prijavljivane u bolesnika liječenih levetiracetamom. Kliničke manifestacije mogu se razviti od 2 do 8 tjedana nakon početka liječenja. Te su reakcije različite izraženosti, ali se obično javljaju s vrućicom, osipom, edemom lica, limfadenopatijama, hematološkim abnormalnostima i mogu biti povezane sa zahvaćenošću različitih organskih sustava, uglavnom jetre. Ako se posumnja na multisistemsku reakciju preosjetljivosti, treba prekinuti primjenu levetiracetama.

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 levetiracetamom u placebo kontroliranim i ispitivanjima otvorenog produžetka. Šezdeset od tih bolesnika bilo je liječeno levetiracetamom u placebo kontroliranim ispitivanjima. U bolesnika u dobi 4-16 godina, ukupno 645 bolesnika liječeno je levetiracetamom u placebo kontroliranim i ispitivanjima otvorenog produžetka. 233 od tih bolesnika bilo je liječeno levetiracetamom u placebo 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 pronađena nikakva nova sigurnosna pitanja za levetiracetam u dojenčadi mlađoj od 12 mjeseci starosti s epilepsijom.

Profil nuspojava levetiracetama općenito je sličan u svim dobnim skupinama i u svim odobrenim indikacijama epilepsije. Sigurnosni rezultati u pedijatrijskih bolesnika u placebo 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 placebo 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 razlikovala 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 prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Simptomi

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

Postupak kod predoziranja

Ne postoji specifični antidot za levetiracetam. Liječenje predoziranja 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, jest derivat pirolidona (S-enantiomer α -etil-2-okso-1-pirolidinacetamida), 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 β -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 i djece od navršene 4. godine života s epilepsijom

Djelotvornost levetiracetama dokazana je u odraslih u 3 dvostruko slijepo i placebo 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 parcijalnih 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 placebo 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 parcijalnih napadaja tjedno. S nastavkom dugotrajnog liječenja 11,4 % bolesnika bilo je barem 6 mjeseci, a 7,2 % barem 1 godinu bez napadaja. U placebo 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 kao monoterapije dokazana je kod paralelnih grupa u dvostruko slijepoj usporedbi neinferiornosti s karbamazepinom s kontroliranim otpuštanjem (engl. controlled release, CR) na 576 bolesnika u dobi od 16 godina ili starijih s novo- ili nedavno dijagnosticiranom epilepsijom. Bolesnici su morali imati spontane parcijalne 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 u liječenju miokloničkih napadaja u odraslih i adolescenata od 12 godina 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 podjeljeno 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 u liječenju primarno generaliziranih toničko-kloničkih napadaja u odraslih i adolescenata od 12. godina života s idiopatskom generaliziranom epilepsijom

Djelotvornost levetiracetama dokazana je u dvostruko slijepoj i placebom 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, podjeljeno 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

Farmakokinetički profil je okarakteriziran nakon peroralne primjene. Jednokratna doza 1500 mg levetiracetama razrijeđenog u 100 ml kompatibilnog otapala za razrjeđivanje i infundiranog intravenski tijekom 15 minuta je bioekivalentna 1500 mg levetiracetama uzetog peroralno, danog kao tri tablete od 500 mg.

Procijenjena je intravenska primjena doza do 4000 mg razrijeđenih u 100 ml 0,9 % otopine natrijevog klorida infundiranih tijekom 15 minuta i doza do 2500 mg razrijeđenih u 100 ml 0,9 % otopine natrijevog klorida infundiranih tijekom 5 minuta. Farmakokinetički i sigurnosni profili nisu identificirali nikakve sigurnosne rizike.

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. Farmakokinetički profil levetiracetama neovisan o vremenu također je utvrđen prema intravenskoj infuziji 1500 mg dva puta na dan tijekom 4 dana.

Nema dokaza da postoji značajna varijabilnost vezana uz spol, rasu ili cirkadijalni ritam.

Farmakokinetički profil zdravih dobrovoljaca i bolesnika s epilepsijom jest usporediv.

Odrasli i adolescenti

Distribucija

Vršna koncentracija u plazmi (C_{max}) uočena u 17 ispitanika nakon jednokratne intravenske doze od 1500 mg infundirane tijekom 15 minuta bila je $51 \pm 19 \mu\text{g/ml}$ (aritmetička sredina \pm standardna devijacija).

Nema podataka o distribuciji 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) enzimska 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 hidrosilacijom 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. Nadalje, levetiracetam 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 obrnuto, nije vjerojatna.

Eliminacija

Kod ljudi poluvijek levetiracetama u plazmi iznosi 7 ± 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 jest 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 funkcije 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 funkcije 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 funkcije jetre

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

Pedijatrijska populacija

Djeca (4 do 12 godina)

Farmakokinetika u pedijatrijskih bolesnika nije ispitivana nakon intravenske primjene. Međutim, na temelju farmakokinetičkih karakteristika levetiracetama, farmakokinetike u odraslih nakon intravenske primjene i farmakokinetike u djece nakon peroralne primjene, očekuje se slična izloženost (AUC) levetiracetamu u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 4 do 12 godina nakon intravenske i peroralne primjene.

Nakon primjene jedne oralne doze (20 mg/kg) u djece s epilepsijom (6 do 12 godina), poluvijek levetiracetama bio je 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 iznosilo je oko 5 sati. Prividni tjelesni klirens bio je 1,1 ml/min/kg.

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 koji nisu zabilježeni u kliničkim ispitivanjima, ali su zapaženi u štakora i u manjoj mjeri u miševa pri razinama izloženosti sličnim razinama izloženosti kod ljudi i s mogućom važnošću za kliničku primjenu, bile su promjene jetre koje su upućivale na prilagodbeni odgovor kao na primjer povećana tjelesna 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/m² ili na osnovnu izloženost).

Provedene su dvije studije embrio-fetalnog razvoja (engl. embryo-foetal 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 (engl. 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/m²).

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, engl. Maximum Recommended Human Dose, izraženom u mg/m²).

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 odbića (6-erostruka vrijednost najveće preporučene doze za čovjeka izražena u mg/m²).

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/m²).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

natrijev acetat trihidrat
natrijev klorid
ledena acetatna kiselina (za podešavanje pH)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3 Rok valjanosti

2 godine.

Rok valjanosti nakon razrjeđivanja

Kemijska i fizikalna stabilnost u primjeni dokazana je tijekom 7 dana pri temperaturi od 25 °C i temperaturi od 2-8 °C.

S mikrobiološkog gledišta, lijek treba upotrijebiti odmah nakon razrjeđivanja. Ako se ne upotrijebi odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja prije uporabe odgovornost su korisnika, i normalno ne bi trebali biti duže od 24 sata pri temperaturi 2-8 °C, osim ako se postupak razrjeđivanja nije proveo u kontroliranim i validiranim aseptičnim uvjetima.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Uvjete čuvanja nakon razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

5 ml otopine u staklenoj bočici tip I, zatvorena gumenim čepom od bromobutila i aluminijskom „flip-off“ kapicom.

Veličine pakiranja: 10 bočica

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Pogledajte tablicu u nastavku za preporučenu pripremu i primjenu Levetiracetam Kalceks koncentrata za otopinu za infuziju kako bi se postigla ukupna dnevna doza od 500 mg, 1000 mg, 2000 mg ili 3000 mg podijeljena u dvije dnevne doze.

Priprema i primjena Levetiracetam Kalceks koncentrata za otopinu za infuziju:

Doza	Volumen koji se treba izvući iz bočice	Volumen otapala za razrjeđivanje	Vrijeme infuzije	Učestalost primjene	Ukupna dnevna doza
250 mg	2,5 ml (polo bočice od 5 ml)	100 ml	15 minuta	dva puta na dan	500 mg/dan
500 mg	5 ml (jedna bočica od 5 ml)	100 ml	15 minuta	dva puta na dan	1000 mg/dan
1000 mg	10 ml (dvije bočice od 5 ml)	100 ml	15 minuta	dva puta na dan	2000 mg/dan
1500 mg	15 ml (tri bočice od 5 ml)	100 ml	15 minuta	dva puta na dan	3000 mg/dan

Ovaj lijek je samo za jednokratnu uporabu, neupotrijebljenu otopinu treba baciti.

Utvrđeno je da je Levetiracetam Kalceks koncentrat za otopinu za infuziju fizički kompatibilan i kemijski stabilan tijekom 7 dana pri temperature 25 °C i pri temperature 2 do 8 °C kada se pomiješa sa sljedećim otapalima za razrjeđivanje i u kontaktu s polivinilkloridnim, poliolefinским, polietilenskim ili polipropilenskim materijalima.

Otapala za razrjeđivanje:

- 9 mg/ml (0,9 %) otopina natrijevog klorida za injekciju
- Ringerov laktat otopina za injekciju
- 50 mg/ml (5 %) otopina glukoze za injekciju

Lijek koji sadrži čestice ili je promijenio boju ne smije se koristiti.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

AS KALCEKS

Krustpils iela 71E, Rīga, LV-1057, Latvija

Tel: +371 67083320

E-mail: kalceks@kalceks.lv

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-511809495

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 13.01.2026.

Datum obnove odobrenja: /-

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

/-